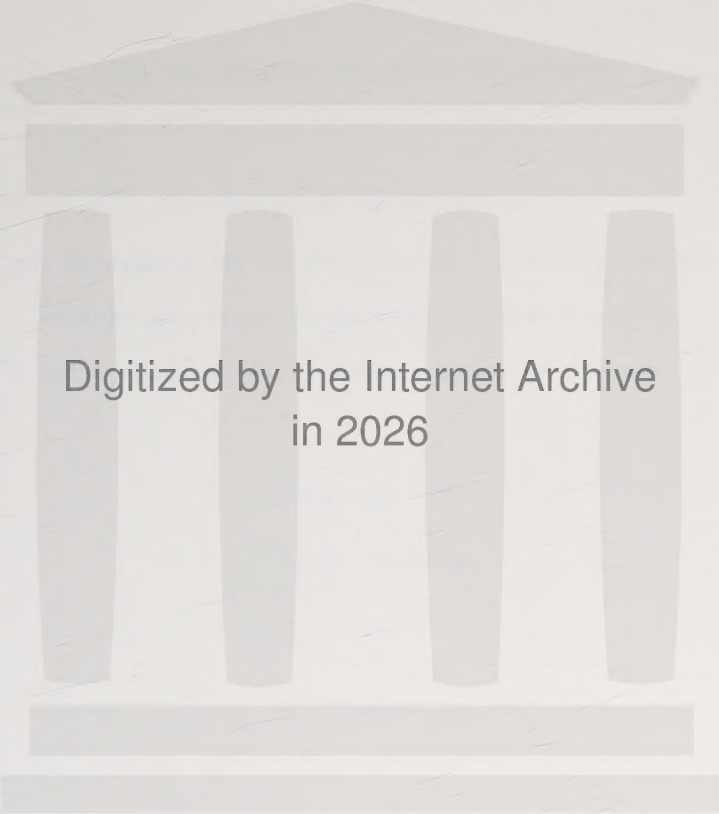


**ZUR TOXIKOLOGIE VON  
FLUORVERBINDUNGEN**

Guido Riedmann

1974





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41551921\\_0023](https://archive.org/details/IA41551921_0023)



Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Spann

---

ZUR TOXIKOLOGIE VON FLUORVERBINDUNGEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Guido Riedmann

aus

München

Jahr

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Hauck

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Spann

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.3.1974



Meinen lieben Eltern, meiner Julia



## INHALTSVERZEICHNIS

Seite

|             |                                                        |    |
|-------------|--------------------------------------------------------|----|
| Einleitung: | Problemstellung                                        | 5  |
| A           | Akute Vergiftungen mit anorganischen Fluorverbindungen | 6  |
|             | Begriffsbestimmungen, anorg. Fluorverbindungen         |    |
| I.          | Fluorvergiftungen mit anorg. Fluorverbindungen         | 7  |
| 1.          | Fälle aus der Literatur mit Vergiftungen               | 8  |
|             | oralen Ursprungs                                       |    |
| a)          | Symptome und organische Veränderungen                  |    |
|             | allgemeine Krankheitszeichen                           |    |
|             | äußerliche Erscheinungen an Geweben (Haut usw.)        |    |
|             | mikroskopische Erscheinungen an Organen (Herz usw.)    |    |
| b)          | Zusammenfassung mit Tabelle                            | 20 |
| 2.          | Fälle aus der Literatur mit Vergiftungen durch         | 25 |
|             | Inhalation                                             |    |
| a)          | Symptome und organische Veränderungen                  |    |
| b)          | Zusammenfassung mit Tabelle                            | 30 |
| 3.          | Weitere Fälle mit Vergiftungen durch                   | 34 |
|             | lokalen Kontakt                                        |    |
| a)          | Symptome und organische Veränderungen                  |    |
| b)          | Zusammenfassung mit Tabelle                            | 39 |
| II.         | Zusammenfassung der Symptomatik                        | 42 |
| 1.          | Symptome                                               |    |
| a)          | oral                                                   |    |
| b)          | Inhalation                                             |    |
| c)          | cutan                                                  |    |
| 2.          | Symptomatik d. organischen Veränderungen               | 42 |
| a)          | oral                                                   |    |
| b)          | Inhalation                                             |    |
| c)          | cutan                                                  |    |

|                                                               | Seite |
|---------------------------------------------------------------|-------|
| B. Chronische Fluorvergiftungen durch anorg. Verbindungen     | 43    |
| Begriffsbestimmungen, Möglichkeiten d. Vergiftung             |       |
| I. Fluorvergiftungen, verursacht durch Absorption             | 43    |
| 1. Symptome und organische Veränderungen                      |       |
| 2. Zusammenfassung mit Tabelle                                | 50    |
| II. Fluorvergiftungen, verursacht durch einen hohen           | 53    |
| natürl. Gehalt von Fluor im Trinkwasser                       |       |
| 1. Symptome und organische Veränderungen                      |       |
| 2. Zusammenfassung mit Tabelle                                | 58    |
| III. Fluorveränderungen durch anorg. Verbindungen, verursacht | 62    |
| durch künstl. Zusatz von Fluor zum Trinkwasser, im            |       |
| Sinne der Kariesprophylaxe                                    |       |
| IV. Zusammenfassung der Symptomatik von I. u. II.             | 68    |
| V. Unterschiede der Symptomatik der akuten Vergiftungen       | 70    |
| mit anorg. Fluorverbindungen im Gegensatz zur chron.          |       |
| Vergiftung mit anorg. Fluorverbindungen                       |       |
| VI. Fluorgehalte in Unterscheidung von Normalwerten           | 73    |
| VII. Fluorgehalt im menschlichen Organismus                   |       |
| 1. normal                                                     | 73    |
| 2. nach akuter Vergiftung                                     | 82    |
| 3. nach chronischer Vergiftung                                | 86    |
| VIII. Fluorbestimmung                                         | 89    |

## C. Akute Vergiftungen mit Fluoroessigsäure

|                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| I. Allgemeines zu Monofluorverbindungen, die hier in Frage kommen, erste Erforschung Fluorzitronensäure u. -ester mit Fällen aus der Literatur | 91  |
| 1. Die Toxizität der anorg. Fluorverbindungen im Gegensatz zu organischen Fluorverbindungen                                                    | 91  |
| 2. Biochemie                                                                                                                                   | 91  |
| 3. Die biochemische Störung                                                                                                                    | 94  |
| Möglichkeiten: a) Reaktionen der Akonitase<br>b) die Fluoracetataktivierung                                                                    |     |
| 4. Wirkungen auf Ketone und Glucosemetabolismus                                                                                                | 100 |
| 5. Wirkungen auf die Niere                                                                                                                     | 102 |
| 6. Wirkungen auf isoliertes Muskelgewebe bei Mensch u. Tier                                                                                    | 102 |
| 7. Fluoracetat und Krämpfe                                                                                                                     | 103 |
| 8. Fluoracetylcholin                                                                                                                           | 104 |
| 9. Enzymhemmung                                                                                                                                | 104 |
| 10. Abschließende Bemerkungen                                                                                                                  | 105 |
| 11. 3 Krankengeschichten mit Sympt., Überlebenszeit                                                                                            | 108 |
| 12. Zusammenfassung der Symptomatik                                                                                                            | 113 |
| a) Symptome                                                                                                                                    |     |
| b) Symptomatik d. organischen Veränderungen                                                                                                    |     |
| II. Fluorgehalte bei Vergiftungen mit organischen Fluorverbindungen                                                                            | 114 |

|                                                                                                                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| D. Vergleichbarkeit der akut anorg., chron. anorg. und akut org. Fluorvergiftung                                                                            |     |
| I. Vergleichbarkeit bei Vergiftungen aus der Literatur                                                                                                      | 116 |
| 1. anorganisch akut                                                                                                                                         |     |
| 2. organisch akut                                                                                                                                           |     |
| 3. chronisch anorganisch                                                                                                                                    |     |
| II. Erklärungsversuch                                                                                                                                       | 120 |
| 1. Vergleich d. Symptome                                                                                                                                    |     |
| a) akut anorganisch                                                                                                                                         |     |
| b) akut organisch                                                                                                                                           |     |
| c) chronisch anorganisch                                                                                                                                    |     |
| 2. Vergleich der organischen Veränderungen                                                                                                                  | 121 |
| 3. Vergleich der Gehalte                                                                                                                                    | 122 |
| a) normal                                                                                                                                                   |     |
| b) akut anorganisch                                                                                                                                         |     |
| c) akut organisch                                                                                                                                           |     |
| d) chronisch anorganisch                                                                                                                                    |     |
| III. Mechanismus d. Fluorvergiftung (Waldbott 1963, Hauck)                                                                                                  |     |
| 1. anorganisch                                                                                                                                              | 124 |
| 2. organisch                                                                                                                                                | 126 |
| 3. chronisch                                                                                                                                                | 127 |
| IV. Folgerung                                                                                                                                               |     |
| 1. Akute Giftwirkung: liegt im Abbau von Fluorverbindungen zu Fluoroessigsäure, Störungen im Citratcyclus                                                   | 128 |
| 2. Chronische Fluorvergiftungen:                                                                                                                            | 129 |
| unter der Toleranzgrenze liegen die Mengen (über entsprechend lange Zeit verabreicht) führen über gestörte Ca ++ bildung zu den beschriebenen Erscheinungen |     |
| E. Literaturverzeichnis                                                                                                                                     | 130 |

## EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Symptomatik der akuten Intoxikation durch anorganische Fluorverbindungen soll hier der Symptomatik der chronischen Fluorvergiftung durch anorganische Fluorverbindungen gegenübergestellt werden. Ferner stellt sich die Frage nach Vergleichbarkeit der akuten Intoxikation der anorganischen Fluorverbindungen mit der akuten Intoxikation bei organischen Fluorverbindungen. Durch Vergleich der Symptomatik, nämlich der auftretenden Symptome und der organischen Veränderungen soll herausgestellt werden:

1. Die Vergiftungserscheinungen bei der chronisch anorganischen Fluorintoxikation müssen von der akut anorgan. und der akut organischen Fluorvergiftung getrennt werden. Bei der Art der chronischen Vergiftung führen unter der Toleranzgrenze liegende Mengen, die über einen sehr langen Zeitraum verabreicht werden, über eine gestörte Kalzium ++ bildung zu Vergiftungserscheinungen.
2. Bei Vergleich der Symptomatik der akut anorganischen mit der akut organischen Fluorvergiftung besteht eine große Ähnlichkeit, sodaß man annehmen kann, daß die Giftwirkung auf der Tatsache beruht, daß bei diesen beiden Arten der Fluorvergiftungen die fluorhaltigen Verbindungen zu Fluoressig säure abgebaut werden, dadurch Störungen im Zitronensäurecyclus verursachen und somit hier der Vergiftungsmechanismus zu suchen ist.

Als akute Fluorvergiftung im medizinischen Sinn bezeichnet man eine Fluoreinwirkung von kurzer Einwirkungsdauer. Auf Fluorverbindungen bezogen, die inhaliert oder absorbiert werden, bedeutet "akut" einen einmaligen Kontakt, gemessen in Sekunden, Minuten oder Stunden. Auf Stoffe bezogen, die eingenommen werden, bezieht es sich im allgemeinen auf eine einzelne Quantität oder Dosis.

Es kommen 3 Wege in Frage, die eine Fluorvergiftung hervorrufen können:

1. die orale Einnahme
2. die Inhalation
3. der lokale Kontakt (Absorption).

Bei der oralen Einnahme kommt das Gift in erster Linie mit dem Gastrointestinaltrakt in Berührung, bei Inhalation ist der Respirationstrakt betroffen, bei lokalem Kontakt die Haut.

Die meisten Vergiftungsfälle bei der oralen Einnahme resultieren aus der Verwechslung von Fluorverbindungen mit Haushaltsprodukten, wie Insektenpulver, Desinfektionsmitteln usw. Es gab auch eine Anzahl von Selbstmord- u. Mordfällen, bei denen Fluorverbindungen verwendet wurden.

Akute Vergiftungen durch Inhalation kann man der Atmosphäre zuschreiben, während Vergiftungen an lokalen Stellen, wie Haut usw., besonders Leute betrifft, die fluorhaltige Substanzen verarbeiten.

Roholm teilte anorganische Fluoride in 4 Gruppen ein, die auf toxikologischen Eigenschaften beruhen.

1. Gasförmige Fluorverbindungen, teils die stark toxischen Fluorwasserstoffe (HF) und Siliciumtetrafluorid ( $\text{SiF}_4$ ), teils eine Reihe weniger toxischer, organischer Verbindungen ( $\text{CCl}_2\text{F}_2$ ,  $\text{C}_2\text{Cl}_2\text{F}_4$  u.a.).
2. Lösungen von Flußsäure (HF) und Kieselflußsäure ( $\text{H}_2\text{SiF}_6$ ), die äußerst toxisch wirken. Diese Gruppe umfaßt ferner saure Lösungen von Fluoriden und Silikofluoriden, sowie Bifluoride.
3. Relativ leicht lösliche Fluoride und Silikofluoride, die sehr toxisch sind: NaF, KF,  $\text{NH}_4\text{F}$  u.a.,  $\text{Na}_2\text{SiF}_6$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$  u.a.
4. Schwer lösliche Fluorverbindungen, mit mäßiger Toxizität: Kryolith ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ), Calciumfluorid ( $\text{CaF}_2$ ).

King beschrieb 1873 den ersten Fall von akuter Fluorvergiftung mit einer anorganischen Fluorverbindung, nämlich Flußsäure. Ein 25 Jahre alter Mann starb nach Einnahme von 15 ml nach 35 Minuten.

Einige Fälle von Massenvergiftungen wurden berichtet. Durch eine Verwechslung mit Milchpulver starben im Oregon State Hospital in Salem 47 von 163 erkrankten Personen. Angaben über eingenommene Mengen, bzw. über Werte in den einzelnen Organen stehen nicht zur Verfügung.

In Kiel wurde Natriumfluorsilikat mit Puderzucker verwechselt. Von den 14 Fällen von akuter Fluorvergiftung waren 2 tödlich. Folgende Krankheitserscheinungen und Symptome wurden berichtet: schweres Erbrechen, Bauchschmerzen, tonische und klonische Krämpfe, Pharyngospasmus und Oesophagusspasmus, Strabismus, extremer Durst und Kopfschmerzen.

Wiederum eine Verwechslung mit feinem Mehl führte zu einer Fluorvergiftung durch Natriumfluorid in Pittsburg. Von 40 vergifteten Personen starben 12.

Backpulver, das 61% Natriumfluorid und 30% Natriumbikarbonat enthielt, führte 1958 bei 280 Arbeitern in einer deutschen Fabrik zu Vergiftungserscheinungen. Nach einer Einwirkungszeit von 1/2 Stunde klagten sie über brennende Schmerzen im Epigastrium, über Diarrhoe, Fieber und schweres Erbrechen. Bei einer späteren Analyse stellte sich heraus, daß jeder etwa 0,7 g Natriumfluorid eingenommen hatte.

Ungefähr 1,2 g dieser Substanz nahmen 2 Personen zur Probe in den Mund.

Nach 10 - 15 Minuten stellte sich Speichelfluß ein. Ein brennendes Gefühl im Magen wurde beobachtet, außerdem Oesophagusspasmus, leichte krampfähnliche Schmerzen und Schwitzen.

Von einer weiteren Massenvergiftung mit Fluor wird 1939 berichtet. In diesem Fall aßen 96 Kinder einen mit Fluor vergifteten Pudding. 69 Kinder zeigten folgende Symptome: Gastroenteritis, Unwohlsein, Erbrechen, Unterleibskrämpfe und später Schwäche, Schwitzen, Kopfschmerzen, Speichel- u. Tränenfluß. Man ermittelte später, daß pro Person 0,2 - 0,6 g Natriumfluorid aufgenommen wurde. 27 Kinder zeigten überhaupt keine Symptome.

34 Personen wurden in einer norddeutschen Stadt vergiftet, als sie von einem Brot aßen, das mit fluoridhaltigem Backpulver gebacken war. Alle fühlten sich unwohl und klagten über Bauchschmerzen und Erbrechen, einige hatten epileptiforme Krämpfe und einer erlitt ein schweres Koma.

Roholm beschrieb insgesamt 112 Fälle bei Menschen, von denen 60 tödlich endeten. Die Unfälle resultierten aus Verwechslungen von Fluoriden mit Insektenpulver oder Rattengift oder daraus, daß sie beim Kochen statt Bittersalz, Puderzucker, Abführmittel, Fischsalz oder

Backpulver Verwendung fanden. Diese Fälle schließen Selbstmorde und Vergiftungsversuche ein. In 50 Fällen kannte man die Fluorverbindung, nämlich Natriumfluorid in 27 Fällen, Natriumfluorosilikat in 8 Fällen, Hydrofluorosilicidsäure in 15 Fällen.

Diese Fälle von akuter Fluorvergiftung nach oraler Einnahme sind in Tab. 1a und 1b zusammengefaßt (Eagers, nach Waldbott). Aus Cincinnati wurde von einer Köchin berichtet, die einen Teelöffel Natriumfluorid in Verwechslung mit Natriumbikarbonat zu sich nahm. Die Krankheitssymptome waren folgende: Zu Beginn der Vergiftung litt sie an Magenschmerzen, Unwohlsein, Erbrechen und schwerer Diarrhoe. Einige Stunden später erlitt sie einen Schock. Der Puls variierte zwischen 50 und 60 Schlägen in der Minute, die Atmung war unregelmäßig, die Pupillen geweitet, der Blutdruck 130/96, der Puls unregelmäßig in Stärke und Rythmus. Außerdem zeigte sie Dyspnoe und Zittern. Nach 8 Stunden starb sie. Bei der Autopsie war 400 ml von hämorrhagischem Material und teilweise verdaute Nahrung im Magen eine ungewöhnliche Erscheinung. Außerdem zeigten sich weit verbreitete Hämorrhagien in der Mucosa und Submucosa. Die Diagnose lautete auf hämorrhagische Gastritis und nebensächliche Fluorvergiftung.

Tab. 1 a

Eagers, nach Waldbott

DOCUMENTED INORGANIC FLUORIDE POISONING EPIDEMICS (Based on Waldbott<sup>3</sup>)

| <i>Author<br/>(Reference)</i> | <i>Place</i>   | <i>Morbidity</i>             | <i>Fatality</i> | <i>Compound used</i>                                                                  | <i>Dosage</i>                            | <i>Source of poisoning</i>                                       | <i>Symptoms</i>                                                                               |
|-------------------------------|----------------|------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Heydrich 1935<br>(36)         | Kiel, Germany  | 14                           | 2               | Sodium<br>fluorosilicate                                                              | —                                        | Added to cake in<br>mistake for sugar                            | Convulsions,<br>headache,<br>polydipsia, eye<br>muscle palsy,<br>delayed blood<br>coagulation |
| Geiger 1936<br>(37)           | San Francisco  | 21                           | 3               | Sodium fluoride<br>sodium carbonate<br>and arsenic<br>(44 ppm) sold as<br>baking soda | Fatal cases<br>0.5-1 teaspn.<br>in water | Added to pancakes<br>in non-fatal cases                          | Diarrhoea                                                                                     |
| Griebal 1937<br>(38)          | Berlin         | 59 out of 96<br>49 out of 56 | 0               | Hydrofluoric acid                                                                     | 60 mg                                    | Preservative in<br>apricot pudding                               | Diarrhoea                                                                                     |
| Ingraham 1939<br>(39)         | New York       | 69 out of 96                 | 0               | Sodium fluoride                                                                       | 0.2-0.6 g                                | Roach powder in<br>chocolate pudding                             | Diarrhoea,<br>salivation, cephalgia                                                           |
| Anon 1940<br>(40)             | Pittsburgh, Pa | 40                           | 12              | Sodium fluoride                                                                       | —                                        | Mistaken for<br>pancake flour                                    | Chill, vertigo,<br>muscular fibrillations,<br>convulsions                                     |
| Lidbeck 1943<br>(35)          | Salem, Oregon  | 163                          | 47              | Sodium fluoride                                                                       | —                                        | Roach powder in<br>scrambled eggs—<br>17 lb in 10 gal of<br>eggs | Carpopedal spasm,<br>urticaria, dyspnoea                                                      |

Tab. 1 b

Fortsetzung

DOCUMENTED INORGANIC FLUORIDE POISONING EPIDEMICS

| <i>Author<br/>(Reference)</i> | <i>Place</i>      | <i>Morbidity</i> | <i>Fatality</i> | <i>Compound used</i> | <i>Dosage</i>         | <i>Source of poisoning</i>                   | <i>Symptoms</i>  |
|-------------------------------|-------------------|------------------|-----------------|----------------------|-----------------------|----------------------------------------------|------------------|
| Gutzeit 1946<br>(41)          | Germany           | 34               | 0               | Sodium fluoride      | —                     | Bread                                        | Convulsions      |
| Cleveland 1947-49<br>(42)     | Cincinnati, Ohio  | 5                | 1               | —                    | —                     | Flour                                        | —                |
| Breedemann 1953<br>(43)       | Germany           | —                | 0               | Sodium fluoride      | 41 mg to<br>2580 mg % | Contaminated hard<br>candy suckers           | —                |
| Dunjahm 1958<br>(28)          | Germany           | 280              | 0               | Sodium fluoride      | 0.7 g                 | Baking powder<br>added to pears              | Diarrhoea, fever |
| Black 1961<br>(44)            | St John, Michigan | About 40-50      | 1               | Sodium fluoride      | —                     | Baking powder in<br>banana cakes             | —                |
| Sobesky 1963-64<br>(45)       | Martinique        | More than 30     | About<br>50%    | Rubigine*            | —                     | Attempted suicide<br>by drinking<br>solution | —                |

34 tödliche Fälle mit ihren Symptomen hat Roholm zusammengestellt und seine Beobachtungen in nachfolgender Tabelle beschrieben.

| Symptome                                      | Fälle | Symptome                             | Fälle |
|-----------------------------------------------|-------|--------------------------------------|-------|
| Erbrechen                                     | 31    | Änderung der Gesichtsfarbe           | 5     |
| Schmerzen im Unterleib                        | 17    | Übelkeit                             | 4     |
| Diarrhoe                                      | 13    | Bewußtlosigkeit                      | 4     |
| krampfartiger Spasmus                         | 11    | erschwertes Schlucken                | 3     |
| allgemeine Schwäche                           |       | motor. Unruhe                        | 2     |
| Muskelschwäche                                |       | Temperaturerhöhung                   | 2     |
| Kollaps                                       | 8     | Schwindel, Kopfschmerzen, Schluckauf | 1     |
| Schmerzen u. Parästhesien in den Extremitäten | 6     | kalte Schauer, Erstickungsgefühl,    |       |
| Paresis, Paralysis                            | 5     | Pupillenkontraktion,                 |       |
| Schwierigkeiten mit der Sprache               | 5     | unkoordinierte Augenbewegungen,      |       |
| Durst                                         | 5     | Brennen in der Sacralregion          |       |
| Schwitzen                                     | 5     | erniedrigte Temperatur               |       |
| schwacher Puls                                | 5     |                                      |       |

Roholm, nach Waldbott

Maletz beobachtete bei einem 41 Jahre alten Mann, der durch eine Verwechslung eine unbekannte Dosis von Fluor in einer Soße zu sich nahm, folgende Erscheinungen: in weniger als 60 Minuten stellte er Schwäche, Unwohlsein, Erbrechen, verstärkte Atmung und Schock fest. Nach einer Besserung kam es einige Stunden später zu generalisierten Muskelkrämpfen, besonders im Gesicht. 6 Stunden nach der Einnahme litt er plötzlich unter Dyspnoe und starb dann. Rabinowitch berichtete von einem 39 jährigen Mann, der in selbstmörderischer Absicht eine unbekannte Dosis von Natriumfluorid zu sich genommen hatte. Zuerst traten Spasmen in Füßen und Händen auf, später folgten tetaniforme Krämpfe; außerdem erlitt er einen Schock. 3 Stunden nach Einnahme des Giftes starb er. Bei der Autopsie wurde nahe beim Duodenum eine kleine Verletzung der Mucosa festgestellt. Eine Blutprobe, entnommen wenige Minuten vor seinem Tod zeigte 2,6 mg Kalzium auf 100 ml Serum (Normalwert 9 - 11,5 mg).

Von einigem Interesse ist auch der Fall eines 16 jährigen Mädchens, das sich angeblich von der erheblichen Dosis von 50 - 80 g Natriumfluorid erholte.

Folgende Symptome wurden beobachtet: Abdominalkrämpfe, außerdem Erbrechen. Die Haut war trocken und blaß mit deutlichem Erythem. Die Schilddrüse war leicht fühlbar und vergrößert, außerdem hatte sie hohes Fieber und zeigte Tachycardie. Bei der mikroskopischen Untersuchung stellten sich Gewebsteile von einer Größe von  $1 \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{4}$  cm, die die Patientin erbrochen hatte, als Teile des Mucosaepithels heraus.

Bei einer 49 Jahre alten Frau traten nach Einnahme von einem Teelöffel Natriumfluorid, ungef. 5,5 g, neurologische Erscheinungen auf. Zusätzlich zum Erbrechen und zur Diarrhoe kam Ptosis des rechten Augenlides und rechter externaler Strabismus.

Fischer berichtet einen Fall einer Krankenschwester, die 11 g Natriumfluorosilikat eingenommen hatte. Sie klagte über Bauchschmerzen, Diarrhoe und Erstickungsgefühl. Weiter zeigte sich 3 Stunden später allgemeine Urtikaria, begleitet von dauerndem Erbrechen hämorrhagischen Materials. Nach 6 Stunden hörte das Erbrechen auf, dafür bekam sie tetaniforme Krämpfe in beiden Händen und besonders im Ulnarbereich, begleitet von spastischen Kontraktionen der Augenmuskeln und Parese der Extensormuskeln der Hände. Sie starb 10 Stunden später unter Krämpfen.

2 zum Tode führende Fluorvergiftungen, die er genauer untersuchte, gibt Fasske an. Bei dem ersten Fall nahm ein 52 jähriger Mann einen Schluck aus einer Flasche, die fluorhaltiges Deckenisolierungsmittel enthielt. Unmittelbar darauf brach er bewußtlos zusammen und starb kurz danach. Die Obduktion hatte folgende Ergebnisse: „Organe waren nicht verändert, ebenso zeigte Schleimhaut der Speiseröhre und des Magens keine Veränderungen. Die großen Bauchorgane zeigten eine akute Stauungsblutfülle. In diesem Fall fand sich eine mittelstarke stenosierende Koronarsklerose mit einzelnen Herzmuskelschwüelen, ein Lungenödem sowie eine chronische Bronchitis. Zusätzliche histologische Untersuchungen brachten keine auffälligen auf das Fluor bezogenen Veränderungen. Die Leber zeigte starke Blutfülle und eine geringe feintropfige Verfettung der Leberzellen. Im Gehirn wurden keine Veränderungen entdeckt. Blut, Mageninhalt, Magenschleimhaut, Gehirn, Leber und Nieren kamen zur chemischen Untersuchung. Dabei konnten im Mageninhalt Fluoride als Kieselfluorwasserstoffsäure nachgewiesen werden. Ebenfalls gelang der Nachweis von Fluoriden in der Magenschleimhaut und in der Leber.

Im zweiten Fall trank ein 53 Jahre alter Mann im Juli 1958 ein halbes Schnapsglas einer Flüssigkeit, die sich später als 17,3 %ige Flußsäure herausstellte. Unmittelbar danach erbrach er und fiel ohnmächtig um. Nach Magenspülungen und Analeptikaverabreichungen besserte sich der Befund. Nach 5 Tagen bekam er krampfartige Beschwerden

im Oberbauch. Der Patient war kaum ansprechbar, stark heiser, die Zunge war weißlich belegt. Das Herz war klinisch ohne pathologische Befunde. Herzaktion beschleunigt, Blutdruck 160/110 mm Hg, Blutkalciumspiegel 9,1 mg %, Kochsalzspiegel im Serum war bei 37,92 mg %, Blutzuckerwerte schwanken zwischen 90 und 333 mg %. Die Obduktion erbag folgende Befunde: Schleimhaut von Speiseröhre und Magen war unauffällig. Wie im ersten Fall starke Stauungsblutfülle der großen Körperorgane einschließlich Gehirn. Herzmuskel blaßbraun und etwas fleckig. Leber, Niere und Gehirn enthielten nach 12 Tagen noch Spuren von Fluoriden. Histologische Befunde des Herzmuskels: Das syncytiale Gefüge der Herzmuskulatur wird durch kleinere und größere, vorwiegend recht dicht stehende Areale unterbrochen und aufgelockert, in denen die eigentlichen Muskelzellen nicht mehr nachgewiesen werden können. Es finden sich völlig unveränderte erythrozytenhaltige Kapillaren, sowie Faserstrukturen, die wahrscheinlich dem Sarkolemm der untergegangenen Herzmuskelfasern entsprechen. Bruchstücke von Muskelfasern in diesen Bezirken lassen auf Querschnitten eine Conheim'sche Felderung nicht mehr erkennen. Die Bindegewebszellenelemente, die neben den zarten

Faserstrukturen die Herde bilden, erscheinen völlig unverändert, einzelne Kerne innerhalb von Muskelbruchstücken, z. T. pyknotisch, z.T. auch blasig aufgetrieben. In den noch erhaltenen Muskelbezirken zeigen die Muskelfasern regelrechte Querstreifung. Auf Querschnitten deutliche Fibrillenordnung. Keine Verfettung der Muskelzellen, in den fibrillenfreien Höfen an den Kernpolen finden sich Ablagerungen von feinkörnigem braunem Pigment. Kranzgefäßverzweigungen zeigen keine Besonderheiten. An keiner Stelle findet sich eine Blutung, nirgends eine Granulombildung. Die ausgedehnten herdförmigen Herzmuskeluntergänge sind überall völlig blande und streng auf die Herzmuskelzellen beschränkt, so daß das Gewebe in diesen Herden ausschließlich aus den noch verbleibenden Bausteinen des Myocards zusammengesetzt wird. Die histologische Untersuchung der übrigen großen Körperorgane dieses zweiten Falles konnte eine mittelgradige mittel-bis großtropfige Leberverfettung in ungleichmäßiger Verteilung, eine beginnende hypostatische Bronchopneumonie, wie eine ganz geringfügige reinsttropfige Fettablagerung in den Tubuliepithelien des Nierenmarks aufzeigen. Mit Ausnahme einer starken Blutfülle und den Zeichen der Stase fanden sich im Gehirn feingeweblich keine Auffälligkeiten. Besonders zeigten sich die Ganglienzellen unauffällig.

Weiter berichtet er von einer 69 jährigen Frau, die unmittelbar nach der Einnahme von ungef. 5 g Fluornatrium an Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen und allgemeiner Schwäche litt.

Ein junger Mann klagte nach der Einnahme von ca. 9 g Fluornatrium über Gliederschmerzen, ein junges Mädchen nach Einnahme von 6 g Natriumfluor über Übelkeit und Erbrechen. In diesen Fällen wurde Backpulver mit Fluornatrium verwechselt.

Außerdem berichtet er über einen Kellner, der nach Einnahme von ca. 10 g Natriumfluorid nach wenigen Stunden an Herzversagen starb.

Sobesky berichtet von einer jungen Frau, bei der folgende Symptome festgestellt wurden: Koma, Kurzatmigkeit, Erbrechen, schneller Puls, Sehstörungen. Die Patientin starb 2 Stunden später. Bei der Autopsie zeigte sich eine Gastritis mit Abrasionen und Hämorrhagien, ausgedehnt über die ganze Mucosa. Die mikroskopischen Untersuchungen zeigten folgende Erscheinungen: Gastritis mit Ödemen und Hämorrhagien und schwerer Abrasion der Mucosamembran von beiden Teilen des Magens, ohne Perforation, beginnende Glomerulitis mit Hämorrhagien in den Lungen, Entfettung in den Nieren, dazwischen Stauungsblut von allen Organen.

Bell beobachtete rechtsseitige Ptosis, externalen Strabismus und Diplopia.

In Tabelle 3 und 4 werden die Symptome, bzw. die organischen Veränderungen, die in der vorangegangenen Literatur beschrieben wurden, in verschiedene Gruppen eingeteilt, ihre Häufigkeit ausgewertet und in prozentuale Aufteilung gebracht.

Die Einwirkungszeit der anorganischen Verbindungen, die auf oralem Weg in den Körper gelangten, dauerte von 10 Minuten als unterste Grenze bis zu 3 Stunden. Die Überlebenszeit bei den tödlichen Vergiftungen schwankt zwischen 5 Minuten bei einem Kind und 10 Stunden, wobei die eingenommenen Mengen, soweit sie feststellbar waren von 60 mg - 80 g reichten. Die tödliche Dosis von Fluoriden lag zwischen 11 g und 15 ml, sodaß man annehmen kann, daß eingenommene Mengen von über 10 g Fluor die tödliche Dosis darstellen, während etwa 5 g schwere Gesundheitsstörungen verursachen.

### Zusammenfassung:

Bei der akuten oralen Vergiftung mit anorganischen Fluorverbindungen lassen sich aus den insgesamt 745 ausgewerteten Fällen, davon 640 mit nicht tödlichem Ausgang und 105 mit tödlichem Ausgang folgende hauptsächlichsten Erscheinungen feststellen, die in nachfolgender Tabelle im Detail aufgeführt sind.

A Symptome: Auffälligstes Merkmal sind die Krämpfe und Spasmen in insgesamt über der Hälfte der Fälle, wobei sie, zählt man die einzelnen Formen der Krämpfe und Spasmen zusammen, in 3/4 d. tödlichen Fällen in Erscheinung treten. Besonders häufig sind hierbei der Carpopedal-spasmus, allgemeine Krämpfe und Muskelzuckungen und Lähmungen der Augenmuskeln zu beobachten.

Häufigstes Merkmal im Hinblick auf den Verdauungstrakt ist die Diarrhoe, Erbrechen, Gastroenteritis und Speichelfluß. Fasst man diese Symptome zusammen, findet man sie bei allen Vergiftungsfällen mit nicht tödlichem Ausgang.

Die hervorstechenden Symptome bei Kreislauf und Atmung sind erhöhte Temperatur, Dyspnoe, Schwindel und Kreislaufversagen, die sich, zählt man die Erscheinungen auf diesem Gebiet wieder zusammen, in etwa in gleichem %-Satz bei tödlichen wie nicht tödlichen Fällen darstellen. Bei den allgemeinen Symptomen wurden Urtikaria,

Verbrennungsgefühl und Unwohlsein besonders häufig beschrieben. Diese und andere meist subjektive Empfindungen dürften fast allgemein bei Vergiftungen auftreten und somit nicht speziell für die Fluorvergiftung sein.

B Organische Veränderungen: Die unten in der Tabelle angeführten organischen Veränderungen basieren auf relativ wenigen Fällen, da in der Literatur meist keine oder nur unvollständige Angaben darüber zur Verfügung stehen. Bei den Magenveränderungen sind hauptsächlich Hämorrhagien beschrieben. Lungenödem und Bronchopneumonie erscheinen bei 2 v.5 der tödlichen Fälle, während Leberveränderungen 3v.5 der tödlichen Fälle zeigen. Von den Nierenveränderungen wurden Blutstauungen beobachtet, aber auch Veränderungen des Harnsediments. Von den wenig beschriebenen Herzveränderungen wurde allgemein von der Zerstörung der Zellkerne berichtet. Die Veränderungen im Blut zeigten sich hauptsächlich in Form von verzögerter Blutgerinnung, während bei allgemeinen Erscheinungen von Blutstauungen berichtet wird.

Weitere Werte, die für eine Vergiftung wichtig sind, sollen hier, soweit sie in der Literatur angegeben sind, beschrieben werden.

Symptomatik bei akuter oraler Vergiftung mit anorg. Fluorverbindungen

Ausgewertete Fälle 745

davon Todesfälle 105

Überlebende 640

| Symptome                        | Fälle<br>insges. | %    | Fälle bei<br>Überl. | %    | Fälle bei<br>Tod | %    |
|---------------------------------|------------------|------|---------------------|------|------------------|------|
| <u>Krämpfe und Spasmen</u>      |                  |      |                     |      |                  |      |
| Karpopedalospasmus              | 165              | 22,3 | 118                 | 18,4 | 47               | 45   |
| Krämpfe allgemein               | 66               | 8,8  | 52                  | 8,1  | 14               | 13   |
| Muskelzuckungen                 | 40               | 5,6  | 2,8                 | 4,4  | 12               | 11,4 |
| Abdominalkrämpfe                | 70               | 9,4  |                     |      |                  |      |
| epileptiforme Krämpfe           | 5                | 0,7  |                     |      |                  |      |
| Spasmen                         | 13               | 1,7  |                     |      |                  |      |
| tetaniforme Krämpfe             | 2                | 0,3  |                     |      |                  |      |
| Dysphagia                       |                  |      |                     |      |                  |      |
| Parese                          | 5                | 0,7  |                     |      |                  |      |
| Oesophagusspasmus               | 19               | 2,5  | 17                  | 2,6  | 2                | 1,3  |
| Auge: Ptosis                    | 3                | 0,4  |                     |      |                  |      |
| Augenmuskellähmung              | 15               | 2    | 13                  | 2    | 2                | 1,9  |
| Mydriasis                       | 1                | 0,15 |                     |      |                  |      |
| Strabismus                      | 16               | 2,1  | 14                  | 2,2  | 2                | 1,9  |
| <u>Fälle ges.</u>               | 420              | 56,4 | 242                 | 38   | 79               | 75   |
| <u>Verdauungstrakt</u>          |                  |      |                     |      |                  |      |
| Diarrhoe                        | 496              | 66,5 | 493                 | 77   | 3                | 2,9  |
| Gastroenteritis                 | 69               | 9,3  |                     |      |                  |      |
| Speichelfluß                    | 71               | 9,4  |                     |      |                  |      |
| Bauchschmerzen                  | 67               | 8,9  | 65                  | 10   | 2                | 1,9  |
| Polydipsie                      | 19               | 2,5  | 17                  | 2,6  | 2                | 1,9  |
| Erbrechen                       | 436              | 58,5 | 43,4                | 6,8  | 2                | 1,9  |
| <u>Fälle ges.</u>               | 1158             | >100 | 1069                | >100 | 9                | 8,6  |
| <u>Kreislauf und Atmung</u>     |                  |      |                     |      |                  |      |
| erhöhte Temperatur              | 323              | 43,4 | 311                 | 51,7 | 12               | 11,4 |
| Dyspnoe                         | 165              | 22,3 | 118                 | 18,4 | 47               | 45   |
| Schwindel                       | 41               | 5,6  | 29                  | 4,5  | 12               | 11,4 |
| erniedrigte Temperatur          | 1                | 0,45 |                     |      |                  |      |
| Schock                          | 3                | 0,4  |                     |      |                  |      |
| Pulsveränderungen               | 8                | 1,6  |                     |      |                  |      |
| Cyanose                         | 5                | 0,7  |                     |      |                  |      |
| Bewußtlosigkeit                 | 5                | 0,7  |                     |      |                  |      |
| Koma                            | 2                | 0,3  |                     |      |                  |      |
| Blutdruckveränderungen          | 2                | 0,3  |                     |      |                  |      |
| unregelmäßige Atmung            | 3                | 0,4  |                     |      |                  |      |
| Erstickungsgefühl               | 2                | 0,3  |                     |      |                  |      |
| Kreislaufversagen               | 10               | 1,4  |                     |      |                  |      |
| <u>Fälle ges.</u>               | 570              | 76,5 | 459                 | 71,5 | 71               | 67,6 |
| allgemein                       | 164              | 22,2 | 117                 | 19,3 | 47               | 45   |
| Urtikaria                       | 71               | 9,4  |                     |      |                  |      |
| Schwitzen                       | 111              | 15   |                     |      |                  |      |
| Unwohlsein                      | 84               | 11   | 82                  | 13   | 2                | 1,9  |
| Kopfschmerzen                   | 6                | 0,8  |                     |      |                  |      |
| Schmerzen in den Extremitäten   |                  |      |                     |      |                  |      |
| Schwierigkeiten mit der Sprache | 5                | 0,7  |                     |      |                  |      |
| Schwäche                        | 79               | 16   |                     |      |                  |      |
| Erythem                         | 1                | 0,4  |                     |      |                  |      |
| <u>Verbrennungsgefühl</u>       | 183              | 24   |                     |      |                  |      |
| Zittern                         | 1                | 0,4  |                     |      |                  |      |
| Schilddrüse vergrößert          | 1                | 0,4  |                     |      |                  |      |
| Heiserkeit                      | 1                | 0,4  |                     |      |                  |      |
| weißlicher Belag der Zunge      | 1                | 0,4  |                     |      |                  |      |
| <u>Fälle ges.</u>               | 638              | 85,3 | 199                 | 31,1 | 49               | 46,9 |

Symptomatik bei akuter oraler Vergiftung mit anorg. Fluorverbindungen

Ausgewertete Fälle 745 davon Todesfälle 105

davon auf organische Veränderungen untersuchte Fälle 5

| organische Veränderungen                                          | Fälle<br>insges. | %    | Fälle bei<br>Tod | %   |
|-------------------------------------------------------------------|------------------|------|------------------|-----|
| <u>Magen:</u>                                                     |                  |      |                  |     |
| Hämorrhagien                                                      | 2                |      | 2                | 40  |
| Abrasionen u. Nekrosen d. Infundibulums auch im Fundus u. Pylorus | 1                |      |                  |     |
| Blutstauungen                                                     | 3                |      |                  |     |
| <u>Fälle ges.</u>                                                 | 6                | >100 | 2                | 40  |
| <u>Lunge:</u>                                                     |                  |      |                  |     |
| Bronchopneumonie                                                  | 1                |      | 1                | 20  |
| Lungenödem                                                        | 1                |      | 1                | 20  |
| Hämorrhagien                                                      | 1                |      |                  |     |
| Blutstauungen                                                     | 3                |      |                  |     |
| <u>Fälle ges.</u>                                                 | 6                | >100 | 2                | 40  |
| <u>Leber:</u>                                                     |                  |      |                  |     |
| starke Blutfülle                                                  | 3                | 60   | 3                | 60  |
| feintropfige Verfettung der Leberzellen                           | 1                | 20   |                  |     |
| <u>Fälle ges.</u>                                                 | 4                | 80   | 3                | 60  |
| <u>Niere:</u>                                                     |                  |      |                  |     |
| schwere Blutstauung                                               | 2                | 40   | 2                | 40  |
| Harnanomalien                                                     |                  |      |                  |     |
| <u>Fälle ges.</u>                                                 | 2                | 40   | 2                | 40  |
| <u>Herz:</u>                                                      |                  |      |                  |     |
| Herzmuskulatur, Muskelzellen nicht mehr nachweisbar               | 1                |      | 1                | 20  |
| Herzmuskel blaßbraun, fleckig                                     | 1                |      | 1                | 20  |
| stenos. Koronarsklerose mit Herzmuskelschwielen                   | 1                |      | 1                | 20  |
| mäßig starkes institielles Ödem                                   | 1                |      |                  |     |
| Zerstörung der Zellkerne                                          | 1                |      |                  |     |
| <u>Fälle ges.</u>                                                 | 5                | >100 | 3                | 60  |
| <u>Blut:</u>                                                      |                  |      |                  |     |
| 2,6 mg Ca/100 ml Serum                                            | 1                |      | 1                | 20  |
| Blutkalziumspiegel 9,1 mg %                                       | 1                |      | 1                | 20  |
| Kochsalzspiegel i. Serum 37,92 mg %                               | 1                |      | 1                | 20  |
| Blutzuckerwerte 90 - 333 mg %                                     | 1                |      |                  |     |
| Alkalireserve vermindert                                          | 1                |      |                  |     |
| verzögerte Blutgerinnung                                          | 14               |      |                  |     |
| <u>Fälle ges.</u>                                                 | 24               | >100 | 3                | 60  |
| <u>allgemein:</u>                                                 |                  |      |                  |     |
| Hämorrhagien                                                      | 3                |      | 3                | 60  |
| Hyperämie                                                         | 3                |      | 3                | 60  |
| Blutstauungen                                                     | 3                |      | 3                | 60  |
| <u>Fälle ges.</u>                                                 | 9                | >100 | 9                | 100 |

Akute Fluorvergiftungen durch Inhalation sind in erster Linie eine industrielle Gefahr, die entweder aus der Inhalation von anorganischen Fluorverbindungen oder aus Suspensionen von Fluordampf in der Atmosphäre resultiert. Normalerweise würde man Vergiftungen durch Inhalation eher als chronisch, als als akut bezeichnen, da man, um die toxische Konzentration zu überschreiten, gewöhnlich längere Zeit einer fluorhaltigen Atmosphäre ausgesetzt sein muß.

Es kann vorkommen, daß die Konzentration von freiem oder gebundenem Fluor in der Atmosphäre z.B. durch ungünstige Wetterbedingungen ein so hohes Maß erreicht, daß toxische Wirkungen eintreten.

Außer 2 hauptsächlich Gasverbindungen sind hier Hydrofluorid und Silicotetrafluorid zu nennen, die akute Fluorvergiftungen hervorrufen können. Diese fluorhaltigen Verbindungen rufen lokalen Reiz hervor, teils wirkt es als Gift mit spezifisch resorptiver Wirkung.

Cameron beschrieb 2 Fälle von akuter Fluorvergiftung mit tödlichem Verlauf bei Superphosphatarbeitern. Die Symptome waren: Atembeschwerden, Erbrechen, Cyanose. Der Tod trat nach einigen Stunden ein. Bei der Autopsie fand man Hyperämie und Lungenödem. Ferner fand man Kieselsäure, die sich in den Bronchien abgelagert hatte.

Goralewski beschreibt den Fall eines 34 Jahre alten Arbeiters in einer Düngemittelfabrik. Dieser Mann klagte über starken Durst und erbrach blutiges Sputum. Drei Monate später starb er durch Lungenabszess, Broncheolitis, Lungengangrän und sekundärer Anämie.

Hayhurst berichtet von einem Garagenarbeiter, der eine Lösung von Natriumfluorid versprühte. Am darauffolgenden Tag wurde er krank. Nach 5 oder 6 Tagen starb er unter Verschlechterung seines Krankheitszustandes. Details über diesen Fall sind nicht bekannt.

7 Fälle von akuter Fluorvergiftung mit Kalziumfluorotitanatdampf berichtet Kocijancic. Als Hauptsymptome stellte er Reizung des Respirationstraktes und des Verdauungssystems fest, ferner der Haut und der Mucosamembranen.

Mayer und Gruelich stellten als hauptlächlichen Todesgrund bei Inhalation die hohe Konzentration von Fluorwasserstoffsäuregas bei Lösungen fest, die mehr als 60 % Fluorwasserstoffsäure enthielten. Sie berichteten, daß die Konzentration in der Atmungszone ungef. bei  $10^4 - 10^5$  ppm beträgt, die irreversible Schäden an Lungengewebe in weniger als 1 Minute verursachen kann.

Bei der Autopsie von 2 Fällen stellten sie Lungen-  
ödeme fest.

Prissok berichtet über Atmungssymptome, gefolgt von  
Gastritis, wenn Personen Fluordämpfen von 100 mg pro  
10 ml Luft ausgesetzt waren. Es kam zur Reizung der  
Nasenschleimhaut, gefolgt von Schnupfen, der wochen-  
lang anhielt.

Von 2 Männern schreibt Machle, die für kurze Zeit  
Fluorwasserstoff von Konzentrationen von weniger als  
30 ppm ausgesetzt waren. Die Männer klagten über Un-  
wohlsein und konnten diese Konzentration einige Minuten  
ertragen. Stieg die Konzentration auf 110 ppm, konnten  
sie die Reize auf Haut, Augen und Atmungswege weniger  
als 1 Minute ertragen.

Ronzani, Machle und Mitarbeiter fanden bei der Unter-  
suchung, daß die Patienten über Niesen, Tränenfluß,  
Husten und Heiserkeit klagten; ein Patient wurde  
unruhig und mit zunehmender Dyspnoe trat der Tod ein.  
Ebenfalls beobachteten sie blutiges Erbrechen und  
Krämpfe allgemeiner Art. Pathologisch anatomische  
Veränderungen hängen von der Konzentration, der Gas-  
art sowie von der Dauer der Einwirkung ab. Die Schleim-  
häute zeigen Hyperämie, oberflächliche Erosionen und  
langsam heilende Ulcerationen.

Evang beobachtete bei Arbeitern, die Dämpfen von Fluorverbindungen ausgesetzt waren, daß sie unter Bronchitis, Dyspnoe und Asthma litten.

Durch abnorme Wetterbedingungen kam es zu den Unglücken in Mastal, Lüttich und Meuse-Valley, die sich auf Fluorverbindungen, die in die Atmosphäre entwichen, zurückführen ließen und so zu Schädigungen führten.

Imberechts berichtet von einem 30 jährigen männlichen Arbeiter in einer Porzellanfabrik, der fluorhaltigen Dämpfen ausgesetzt war. Nach 1 1/2 Stunden Arbeit litt er plötzlich unter schwerer Übelkeit, außerdem waren Schweißbildung, schwere Cyanose und kalte Extremitäten festzustellen. Beim Urintest wurden folgende Ergebnisse festgestellt: Spgr. 1,02 g, PH 6,2, Natriumchlorid 7,37 ppm, Natriumfluorid 12,8 ppm, Ammoniumsals 1,08 g, Bilihubin +++, Hämoglobin 40 %, Neutropenie und Lymphocytose wurde beobachtet. Das Blut zeigt RBC 2,700000 und ABC 7500. Obwohl die akuten Symptome nach 48 Stunden besserten, litt der Patient weiter an Myasthenie und Myocarditis, die noch 3 Monate dauerte. Nach 9monatiger Krankheit bekam er eine erneute Attacke von akuter Fluorvergiftung, nachdem er in derselben Fabrik wieder 2 Tage gearbeitet hatte. Zu dieser Zeit zeigte der Urin einen Kalciumfluorwert von 9,0 ppm (4,32 mg Fluor) und 1 Woche später 3 ppm Kalciumfluorid (1,67 mg Fluor).

Waldbott berichtet über den Fall eines Wasserwerksarbeiters, der mit dem Zusatz von Fluor zu Wasser beschäftigt war. Da das Natriumfluorid vor der Zugabe geschüttelt wurde, resultierte eine hohe Konzentration dieser Substanz in der Luft daraus. Der Patient klagte während der folgenden 3 - 4 Monate über Anurie, Magenschmerzen, Appetitlosigkeit, allgemeines Unwohlsein. Bei weiteren Untersuchungen stellte man Hepatomegalie, Ikterus und Schmerzen in der Leberregion und bräunliche Verfärbung der Zähne fest, die aber nichts mit den gesprenkelten Zähnen als Resultat der zu hohen Wasserfluoridierung zu tun haben. Nach Rückkehr an seinen Arbeitsplatz bekam er sofort Fieberrückfälle mit heftigen Schmerzen in der Leberregion, Ikterus, Nachtschweiß, Leukozytose, Übelkeit und Anurexia.

Auch hier folgt eine Zusammenfassung mit Aufgliederung in Tabelle 5, in der die Symptome, bzw. in Tab. 6, in der die organischen Veränderungen nach Fällen aus der Literatur, nach Häufigkeit und in qualitativer Aufteilung beschrieben werden.

Zusammenfassung:

A Symptome: Bei der akuten Vergiftung durch Inhalation mit anorganischen Fluorverbindungen wurden 30 Fälle, davon 4 tödliche ausgewertet. Es herrschen natürlicherweise die Störungen des Respirationstraktes vor. Fast man auch hier wieder die Symptome zusammen, so kommen auch hier Krämpfe und Spasmen vor. Störungen im Verdauungstrakt kommen bei 78% der gesamten Fälle u. bei Fällen mit tödlichem Ausgang in 75 % vor. Betrachtet man die Wirkung des Giftes auf Kreislauf und Atmung, dominieren natürlich die Reizungen auf die Atemwege. Weiterhin Dyspnoe, Cyanose und Atembeschwerden bei Überlebenden in ca. 100 % der beschriebenen Fälle, bei tödlichem Ausgang in allen Fällen. Von allgemeinen Symptomen sind auch hier wieder Reizungen auf Augen und Haut zu nennen, die in allen Fällen zu verzeichnen sind.

B Organische Veränderungen: Als organische Veränderungen sind im Hinblick auf den Magen Gastritis, Enteritis zu nennen. An Schädigungen der Lunge fällt Lungenödem u. Emphysem auf, das in 4 v. 6 tödlichen Fällen in Erscheinung trat. Bronchitis und allgemeine Schädigungen werden in <sup>ca.</sup> 40 % der Fälle beschrieben, bei tödlichem Ausgang in allen Fällen. In 2 Fällen wird auch über Schädigungen der Leber berichtet. Veränderungen in der Niere wurden anhand von Urinveränderungen in 3v.23 der beschriebenen Fälle festgestellt.

Leukozytose und Anämie wurden als Merkmal in der Veränderung des Blutbildes beschrieben, sowie allgemeine Schädigungen an der Mucosamembran in 22% der Fälle.

Bei den hier beschriebenen Fällen ergab sich eine Einwirkungszeit von einer Minute bis zu 90 Minuten und eine Überlebenszeit von 3 Stunden bis 5 Tagen. Die Konzentrationsmengen reichten von 30 ppm bis 110 ppm. Machle und Kitzmüller nahmen an, daß die untere Grenze von toxischen Konzentrationen von Fluorwasserstoff in der Atmosphäre zwischen 0,03 - 0,2025 mg pro l liegt. Genaue Details sind in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Symptomatik bei akuten Vergiftungen durch Inhalation mit anorg.  
Fluorverbindungen

Ausgewertete Fälle 23 davon Todesfälle 4

| Symptome                    | Fälle<br>insges. | %    | Fälle bei<br>Tod | %   |
|-----------------------------|------------------|------|------------------|-----|
| <u>Krämpfe und Spasmen</u>  |                  |      |                  |     |
| Abdominalkrämpfe            | 5                | 22   |                  |     |
| Krämpfe allgemein           | 1                | 4    |                  |     |
| <u>Fälle ges.</u>           | 6                | 26   | 0                | 0   |
| <u>Verdauungstrakt</u>      |                  |      |                  |     |
| Erbrechen                   | 9                | 42   | 2                | 50  |
| Durst                       | 1                | 4    | 1                | 25  |
| Reizungen d. Verdauungswege | 7                | 30   |                  |     |
| Magenschmerzen              | 1                | 4    |                  |     |
| <u>Fälle ges.</u>           | 18               | 80   | 3                | 75  |
| <u>Kreislauf u. Atmung</u>  |                  |      |                  |     |
| Reizungen d. Atemwege       | 9                | 40   |                  |     |
| Dyspnoe                     | 6                | 26   | 1                | 25  |
| Asthma                      | 5                | 22   |                  |     |
| Cyanose                     | 3                | 13   | 2                | 50  |
| Atembeschwerden             | 2                | 8,5  | 2                | 50  |
| Fieber                      | 1                | 4    |                  |     |
| <u>Fälle ges.</u>           | 26               | >100 | 5                | 100 |
| <u>allgemein</u>            |                  |      |                  |     |
| Reizungen auf Augen u. Haut | 2                | 8,5  |                  |     |
| Appetitlosigkeit            | 1                | 4    |                  |     |
| Schweiß                     | 2                | 8,5  |                  |     |
| Rhinorrhoea                 | 5                | 22   |                  |     |
| Konjunktivareizung          | 5                | 22   |                  |     |
| Heiserkeit                  | 5                | 22   |                  |     |
| Husten                      | 5                | 22   |                  |     |
| Brennen                     | 5                | 22   |                  |     |
| Schleimhautverletzung       | 5                | 22   |                  |     |
| Ulcerationen                | 5                | 22   |                  |     |
| Übelkeit                    | 5                | 22   |                  |     |
| <u>Fälle ges.</u>           | 45               | >100 | 0                | 0   |

Symptomatisch bei akuten Vergiftungen mit anorg. Fluorverb. d. Inhalation

Ausgewertete Fälle 23 davon Todesfälle 6

davon auf organische Veränderungen untersuchte Personen 7

| organische Veränderungen    |                   | Fälle   |      | Fälle bei |      |
|-----------------------------|-------------------|---------|------|-----------|------|
|                             |                   | insges. | %    | Tod       | %    |
| <hr/>                       |                   |         |      |           |      |
| <u>Magen</u>                |                   |         |      |           |      |
| Gastritis                   |                   | 1       | 14   |           |      |
| Enteritis                   |                   | 1       | 14   |           |      |
|                             | <u>Fälle ges.</u> | 2       | 28   | 0         | 0    |
| <hr/>                       |                   |         |      |           |      |
| <u>Lunge</u>                |                   |         |      |           |      |
| Ödem                        |                   | 4       | 57   | 4         | 66,6 |
| Hyperämie                   |                   | 2       | 28   |           |      |
| Hämorrhagien                |                   | 5       | 71   |           |      |
| Verengung d. Bronchien      |                   |         |      |           |      |
| Emphysem                    |                   | 5       | 71   |           |      |
| Lungenabszess               |                   | 1       | 14   | 1         | 17   |
| Lungengangrän               |                   | 1       | 14   | 1         | 17   |
| Bronchitis                  |                   | 1       | 14   | 1         | 17   |
| Schäden allgemein           |                   | 5       | 71   |           |      |
|                             | <u>Fälle ges.</u> | 24      | >100 | 7         | >100 |
| <hr/>                       |                   |         |      |           |      |
| <u>Leber</u>                |                   |         |      |           |      |
| Hepatomegalie               |                   | 1       | 14   |           |      |
| Ikterus                     |                   | 1       | 14   |           |      |
|                             | <u>Fälle ges.</u> | 2       | 28   | 0         | 0    |
| <hr/>                       |                   |         |      |           |      |
| <u>Niere</u>                |                   |         |      |           |      |
| Anurie                      |                   | 1       | 14   |           |      |
| Anurexie                    |                   | 1       | 14   |           |      |
| Urinveränderungen           |                   | 1       | 14   |           |      |
|                             | <u>Fälle ges.</u> | 3       | 42   | 0         | 0    |
| <hr/>                       |                   |         |      |           |      |
| <u>Herz</u>                 |                   |         |      |           |      |
| Myocarditis                 |                   | 1       | 14   |           |      |
|                             | <u>Fälle ges.</u> | 1       | 14   | 0         | 0    |
| <hr/>                       |                   |         |      |           |      |
| <u>Blut</u>                 |                   |         |      |           |      |
| Leukozytose                 |                   | 1       | 14   |           |      |
| Blutveränderungen           |                   | 1       | 14   |           |      |
| Anämie                      |                   | 1       | 14   | 1         | 17   |
|                             | <u>Fälle ges.</u> | 3       | 42   | 1         | 17   |
| <hr/>                       |                   |         |      |           |      |
| Zähne                       |                   | 1       | 14   |           |      |
| bräunl. Verfärbung          |                   | 1       | 14   | 0         | 0    |
|                             | <u>Fälle ges.</u> | 1       | 14   | 0         | 0    |
| <hr/>                       |                   |         |      |           |      |
| <u>allgemein</u>            |                   |         |      |           |      |
| Schädigungen an der Mucosa- |                   |         |      |           |      |
| membran                     |                   | 5       | 71   |           |      |
|                             | <u>Fälle ges.</u> | 5       | 71   | 0         | 0    |

Bei der akuten Fluorvergiftung durch Absorption werden gewöhnlich Fluoride durch die Haut absorbiert aufgrund eines lokalen Kontakts. Der Grad der akuten Vergiftung durch Absorption hängt ab von der Fläche des betroffenen Hautareals, von der Menge der Fluorverbindung und vom Typ der Fluorionen beim Kontakt, sowie von der Zeitdauer des Kontakts. Lokaler Kontakt kann einerseits von der direkten Berührung auf die Haut herrühren oder auch als Folge von Fluoriden in der Luft, die mit der Haut in Berührung kommen. Elementares Fluor und viele anorganischen Gasverbindungen, besonders Fluorwasserstoff, Siliciumtetrafluorid und auch die löslichen Fluorverbindungen haben eine große korrosive Wirkung auf alle Membranen. Fluorwasserstoff in gasförmigem Zustand ruft erst nach kurzer Zeit eine Reaktion auf der Haut hervor, die abhängig ist von der Dicke der Epidermis. Es entsteht ein prickelndes Brennen und Rotfärbung der Haut. Dieses Gefühl verschwindet innerhalb weniger Stunden. Bei längerem Kontakt und höheren Konzentrationen verwandelt sich diese Rötung nach einigen Stunden allmählich in einen purpurnen schwarzen Fleck. Die sich entwickelnde dunkelfarbene Blase ist extrem schmerzhaft. Bei Konzentrationen über 70 % von Fluorwasserstoffsäure ist die Brandwunde sofort spürbar und schmerzhaft.

Bei weniger als 20 %igen Konzentrationen werden die Verbrennungen erst nach einigen Stunden sichtbar. Lösungen von Fluorsäuren mit Natrium, Kalium oder Ammonium verursachen in ähnlicher Weise schwere Verbrennungen.

Allgemein gilt, daß die Wirkung des lokalen Kontakts abnimmt, wenn die Löslichkeit der Fluorverbindungen in Wasser abfällt und der pH ansteigt. Verbrennungen, die nur ein sehr kleines Hautareal betreffen, bedeuten meist nur eine vorübergehende Unannehmlichkeit. Bei relativ großem Kontakt mit der Hautoberfläche wird von mehreren Fällen berichtet, bei denen die Opfer innerhalb weniger Stunden starben. Allgemein fand man Tracheobronchitis, Pneumonitis, Bronchospasmus und hämorrhagisches Lungenödem.

Dieffenbacher und Thompson beschrieben 2 Fälle von Patienten, die sich mit flüssigem Fluorwasserstoff verbrannt hatten. Im 1. Fall wurde durch 10 %iges Anhydrogenfluoridpropan nach einer Einwirkungszeit von 30 - 35 Sekunden fast der ganze Kopf in Mitleidenchaft gezogen. Der Tod trat nach 2 1/2 Stunden ein. Post mortum beschriebene Zeichen: Zahlreiche subseröse Hämorrhagien der Stirn und der Pleura visceralis beiderseits. In der Lunge, Trachea und den Bronchialmembranen deutlich sichtbare Hämorrhagien, Lunge ödematös mit hämorrhagischen Bezirken.

Sie enthielt ebenfalls zahlreiche Hämorrhagien. Das Gehirn zeigte Hyperämie. Das Herz erschien normal mit kleinen Hämorrhagien.

Im andern Fall kam ein Patient mit einer Mischung von Öl und Wasserstofffluorsäure in Berührung und zwar an der Brust und am Hals. Folgende Symptome werden beschrieben: Herzschläge irregulär und schnell (140 Schläge in der Minute), Blutdruck 220/180 mm Hg. Eine Röntgenaufnahme zeigte Herzvergrößerung. Außerdem klagte der Patient über Husten und Fieber.

Greendyke untersuchte den Tod zweier Arbeiter, die Verbrennungen erlitten hatten durch Kontakt und Inhalation mit Fluorwasserstoffsäure. Dabei fand er toxische Konzentrationen von Fluor im Blut. Im ersteren Fall zeigte ein 37 Jahre alter Arbeiter bei der Untersuchung eine Pulsrate von 100, Atmung 20 und Blutdruck 110/80 mm Hg. Er war geschwollen und zahlreiche punktförmige Verbrennungen waren über das ganze Gesicht, über die Kopfhaut und den Nacken verbreitet. Außerdem war der obere Thorax, Abdomen und Arme, insgesamt fast 50 % der ganzen Hautoberfläche betroffen. Nach 2 1/2 Stunden zeigte er plötzlich Atemnot und starb 4 Stunden danach. Die Autopsie ergab eine Herzerweiterung, die Untersuchung des Bronchialbaums eine akut entzündete, teilweise ulcerierte Mucosa. Die Lungen, die zusammen 1530 g

wogen, zeigten eine gallertartige, rote, bröcklige Schnittfläche. Eine mikroskopische Untersuchung ergab ein schweres hämorrhagisches Lungenödem, akute viscerale Hyperämie. Die toxikologische Analyse ergab 0,4 mg Fluor auf 100 ml (4 ppm), bestimmt nach der Methode von Willar und Winter nach der Titrationsmethode von Smith und Gardner.

Der 2. Patient, ein 29 jähriger Mann klagte über Übelkeit, Erstarren und Kribbeln der Hände und Arme, außerdem sehr große Atemnot. Atmung 28, Puls 110 und systolischer Blutdruck 120 mg Hg. 10 % der Körperoberfläche zeigten Verbrennungen 1., 2. u. 3. Grades, außerdem Carpalpasmus. Die Temperatur war erhöht auf 40,4<sup>0</sup>. Urinproben zeigten ein spez. Gewicht von 1010,2 + Albumin und zahlreiche Erythrozyten. 10 Stunden nach dem Ereignis zeigten sich plötzlich Herzhemmung, Cyanose und Apnoe, dann starb er. Bei der Autopsie stellte man folgendes fest: Herz geweitet, Das Myocard ungewöhnlich blaß und schlaff mit einer schlecht begrenzten 5 qcm großen Fläche von roten Flecken an der Grenze des linken Ventrikels. Im Mikroskop wurden dort Ansammlungen von Granulozyten gefunden. Der Larynx, die Trachea und der Bronchialbaum waren akut entzündet, teilweise ulceriert und mit hämorrhagischen Exudat bedeckt. Die Lungen wogen zusammen 870 g und zeigten mäßige Stauung.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fand man ausgedehnte akute Pneumonitis mit ödematöser Flüssigkeit und Granulozyten, die viele Alveolen anfüllten. Viscerale Hyperämien wurden in den übrigen Organen beobachtet. In den Lebersinoiden waren zahlreiche kleine Ansammlungen von Granulozyten. Das Gehirn war ödematös. Die toxikologische Analyse des Blutes zeigte 0,3 mg Fluor auf 100 mg (3 ppm). Allgemein zeigten beide Patienten Erbrechen, Starre und Zittern in den Händen und Armen, Karpalspasmus und Fieber.

Mayer berichtet über 2 tödliche Fälle, bei denen auch beträchtliche Hautareale in Mitleidenschaft gezogen wurden. Im ersten Fall ergoß sich über einen Metallarbeiter eine 70 %ige Fluorwasserstoffsäure. Er starb nach 2 Stunden. Als Todesursache wurde Lungenödem festgestellt.

Im weiteren Fall explodierte ein Bottich mit 70 %iger Fluorwasserstoffsäure auf 2 Arbeiter. Auch diese starben 2 Stunden nach dem Unfall. Die Todesursache war Lungenödem.

Die folgende Zusammenfassung in Tabelle 7 und 8 soll wieder die Symptome und organischen Veränderungen in Auftreten und qualitativer Aufteilung wiedergeben.

Zusammenfassung:

A Symptome: Von der akuten Vergiftung mit anorganischen Fluorverbindungen durch Absorption wurden hier 9 Fälle ausgewertet, davon 6 mit tödlichem Ausgang. Sie sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Von den Krämpfen und Spasmen berichteten die Autoren auch hier von Carpalspasmus und Kribbeln in den Armen und Händen, bei tödlichem Ausgang in 32% der Fälle.

Verbrennungen des Verdauungstraktes 1. - 3.

Grades wurde in 62 % der Fälle beobachtet.

Symptome bei Kreislauf und Atmung waren hauptsächlich Dyspnoe, Blutdruckveränderungen und Pulsveränderungen und zwar sowohl bei tödlichen Fällen, als auch bei Überlebenden. Bei den allgemeinen Symptomen traten Verbrennungen 1. - 3. Grades in allen Fällen bei Überlebenden auf und in 48% bei den tödlichen Fällen.

B Organische Veränderungen: Keine organischen Veränderungen lagen bei den Untersuchungen des Magens vor, wogegen bei Lungenveränderungen, Bronchospasmus, hämorrhagisches Lungenödem und sonstige Hämorrhagien dominierten und in allen Fällen auftraten. Leberveränderungen zeigten sich in Form von Granulozytenansammlung. Nierenveränderungen hauptsächlich

durch Hämorrhagien und Urinveränderungen in 4 der beschriebenen Fälle. Eine Herzvergrößerung als organische Veränderung wurde bei 3 von 6 Todesfällen festgestellt. Relativ wenige Veränderungen des Blutbildes wurden gefunden. Einige Fälle von Gehirnveränderungen, hauptsächlich Hämorrhagien, bei tödlichen und bei anderen Fällen. Allgemein kann man eine korrosive Wirkung auf Membrane feststellen.

Bei diesen in der Literatur aufgeführten Fällen berichteten die Autoren über eine Einwirkungszeit von 30 Sekunden bis zu 2 1/2 Stunden. Die Überlebenszeit betrug von 2 1/2 Stunden bis 10 Stunden. Die Konzentrationsmenge der anorganischen Fluorverbindungen lag bei den tödlichen Fällen bei über 70 %, bei den Überlebenden bei 10 % und darüber.

Symptomatik bei akuten Vergiftungen mit anorg. Fluorverbindungen  
durch Absorption (cutan)

Ausgewertete Fälle 9      davon Todesfälle 6

| Symptome                                     | Fälle<br>insges. | %    | Fälle bei<br>Tod | %    |
|----------------------------------------------|------------------|------|------------------|------|
| <u>Krämpfe und Spasmen</u>                   |                  |      |                  |      |
| Karpalspasmus                                | 2                | 22   | 1                | 16   |
| Erstarrung u. Kribbeln der<br>Hände und Arme | 2                | 22   | 1                | 16   |
| <u>Fälle ges.</u>                            | 4                | 44   | 2                | 32   |
| <u>Verdauungstrakt</u>                       |                  |      |                  |      |
| Verbrennungen 1.-3. Grades                   | 3                | 33   |                  |      |
| Erbrechen                                    | 2                |      |                  |      |
| <u>Fälle ges.</u>                            | 5                | 62   | 0                | 0    |
| <u>Kreislauf und Atmung</u>                  |                  |      |                  |      |
| Dyspnoe                                      | 3                | 33   | 2                | 32   |
| Blutdruckveränderungen                       | 3                | 33   | 3                | 50   |
| Pulsveränderungen                            | 3                | 33   | 1                | 16   |
| Fieber                                       | 3                | 33   | 1                | 16   |
| unregelmäßige Atmung                         | 2                | 22   | 1                | 16   |
| Cyanose                                      | 1                | 11   | 1                | 16   |
| Nagelbettcyanose                             | 1                | 11   | 1                | 16   |
| Apnoe                                        | 2                | 22   |                  |      |
| Husten                                       | 1                | 11   | 1                | 16   |
| <u>Fälle ges.</u>                            | 19               | >100 | 11               | >100 |
| <u>allgemein</u>                             |                  |      |                  |      |
| Verbrennungen 1.-3. Grades                   | 9                | 100  | 2                | 32   |
| geschwollenes u. rotes Gesicht               | 1                | 11   |                  |      |
| Augenschwellung                              | 1                | 11   |                  |      |
| Blasenbildung                                | 1                | 11   |                  |      |
| Rotfärbung                                   | 1                | 11   |                  |      |
| Brennen                                      | 1                | 11   |                  |      |
| Schmerzen                                    | 1                | 11   |                  |      |
| Übelkeit                                     | 1                | 11   | 1                | 16   |
| Schwellungen                                 |                  |      |                  |      |
| <u>Fälle ges.</u>                            | 16               | 100  | 3                | 48   |

Symptomatik bei akuten Vergiftungen mit anorg. Fluorverbindungen  
durch Absorption (cutan)

Ausgewertete Fälle 9 , davon Todesfälle 6

davon auf organische Veränderungen untersuchte Fälle 7

| organische Veränderungen        | Fälle<br>bei Überl.%   | Fälle bei<br>Tod % |
|---------------------------------|------------------------|--------------------|
| <u>Magen</u>                    |                        |                    |
| keine Untersuchungen            |                        |                    |
| <u>Fälle ges.</u>               | 0 0                    | - -                |
| <u>Lunge</u>                    |                        |                    |
| Tracheobronchitis               | 2 28                   | 2 33               |
| Pneumonitis                     | 1 14                   | 3 50               |
| Bronchiospasmus                 | 3 43                   | 3 50               |
| hämorrh. Lungenödem             | 7 100                  | 6 100              |
| ulcerierte Mucosa               | 2 28                   | 2 33               |
| allg. Entzündung d. Atmungswege | 1 14                   |                    |
| viscerale Hyperämie             | 2 28                   | 2 33               |
| Hämorrhagien                    | 2 28                   | 1 17               |
| <u>Fälle ges.</u>               | 20 100                 | 19 100             |
| <u>Leber</u>                    |                        |                    |
| Granulozytenansammlung          | 1 14                   |                    |
| <u>Fälle ges.</u>               | 1 14                   | 0 0                |
| <u>Niere</u>                    |                        |                    |
| Urinveränderungen               | 1 14                   | 1 17               |
| Hämorrhagien                    | 3 43                   | 1 17               |
| <u>Fälle ges.</u>               | 4 57                   | 2 33               |
| <u>Herz</u>                     |                        |                    |
| Vergrößerung                    | 1 14                   | 3                  |
| Granulozytenansammlung          | 1 14                   |                    |
| <u>Blut</u>                     | <u>Fälle ges.</u> 2 28 | 3 50               |
| Veränderung d. Blutbildes       | 1 14                   |                    |
| Fluor (3 ppm)                   | 1 14                   |                    |
| <u>Fälle ges.</u>               | 2 22                   | 0 0                |
| <u>Gehirn</u>                   |                        |                    |
| Ödematös                        | 1 14                   | 1                  |
| Hämorrhagien der Stirn          | 2 28                   | 1                  |
| subser. häm. d. Pleura visc.    | 2 28                   | 1                  |
| Hyperämie                       | 2 28                   |                    |
| <u>Fälle ges.</u>               | 7 100                  | 3 50               |
| <u>allgemein</u>                |                        |                    |
| korrosive Wirkung auf Membrane  |                        |                    |

In folgender Tabelle werden die Symptome, bzw. die organischen Veränderungen zusammengefaßt, aufgegliedert in Fälle und qualer Aufteilung. In der letzten Spalte sind die ausgewerteten Fälle, die sich aus den Vergiftungsfällen oralen, inhalatorischen und cutanen Ursprungs ergeben, zusammengestellt, um mit den in den nachfolgenden Kapiteln beschriebenen Werten der chron. anorg., bzw. akut org. Fluorintoxikation Vergleiche ziehen zu können.

Tab. 8a Zusammenfassung der Symptomatik bei der akut anorg. und der chron. anorg. Fluorvergiftung.

|                    | akut anorg. |     |      |   |       |   |                        |
|--------------------|-------------|-----|------|---|-------|---|------------------------|
|                    | oral        |     | inh. |   | cutan |   | ges.<br>akut<br>anorg. |
|                    | ges.        | ±   | ges. | ± | ges.  | ± |                        |
| ausgewertete Fälle | 745         | 105 | 23   | 4 | 7     | 6 | 777                    |

|                                      |      |      |         |     |         |     |      |
|--------------------------------------|------|------|---------|-----|---------|-----|------|
| qualer Aufteilung d. <u>Sympt. A</u> | %    | %    | %       | %   | %       | %   | %    |
| 1. Krämpfe u. Spasmen                | 56,4 | 75   | 26      | -   | 44      | 32  | 55,3 |
| 2. Störg.i.Verdauungstrakt           | 100  | 8,6  | 78      | 75  | 62      | -   | 100  |
| 3. Störg.i.Kreisl.u.Atmung           | 76,5 | 67,4 | 100     | 100 | 100     | 100 | 79,1 |
| 4. allgemeine Störungen              | 85,3 | 46,9 | 100     | -   | 100     | 48  | 89   |
| 5. untersuchte Fälle                 |      |      | 7 Fälle |     | 7 Fälle |     |      |

|                                                  |     |     |     |     |     |     |     |
|--------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| qualer Aufteilung d. <u>org. Veränderungen B</u> |     |     |     |     |     |     |     |
| 1. Magen                                         | 60  | 40  | 28  | 0   | -   | -   | 0,6 |
| 2. Lunge                                         | 40  | 40  | 100 | 100 | 100 | 100 | 5,9 |
| 3. Leber                                         | 80  | 60  | 28  | 0   | 1,4 | 0   | 0,9 |
| 4. Niere                                         | 40  | 40  | 43  | 0   | 57  | 33  | 1,1 |
| 5. Herz                                          | 100 | 60  | 14  | 0   | 28  | 50  | 1,0 |
| 6. Blut                                          | 100 | 60  | 43  | 17  | 28  | 0   | 1,3 |
| 7. Knochen                                       | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| 8. Gefäße                                        | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| 9. Milz                                          | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| 10. Gehirn                                       | -   | -   | -   | -   | 100 | 50  | 0,9 |
| 11. allgemein                                    | 100 | 100 | 71  | 100 | 100 | -   | -   |

Als chronische Vergiftung bezeichnet man im Gegensatz zur akuten einen Kontakt mit Fluorverbindungen über längere Zeit. Bezogen auf chemische Verbindungen, die inhaliert oder durch die Haut absorbiert werden ist zur Vergiftung ein sehr langer oder wiederholter Kontakt notwendig. Ebenso ist auch bei der oralen Einnahme von fluorphaltigen Substanzen eine lange Zeit bis zur chronischen Vergiftung **erforderlich**.

Der Ausdruck "chronische Vergiftung" bezieht sich nicht auf die Schwere der Symptome, sondern auf die Folgen des Kontakts oder der Dosis, welche an sich relativ harmlos wären, wenn sie nicht sehr ausgedehnt oder wiederholt über lange Zeit genommen wurden.

Chronische Fluorvergiftung kann eine industrielle Gefahr sein, die von der kontinuierlichen Absorption von kleinen Mengen von fluorhaltiger Atmosphäre herührt. Sie kann aber auch durch die Aufnahme von Trinkwasser mit hohem natürlichen Gehalt an Fluor entstehen.

Meist ist eine Kombination von Inhalation, Einnahme und Absorption die Ursache bei der industriellen Fluorvergiftung.

Moller, Gudjonsson berichteten als erste über eine Fluorose bei Kryolitharbeitern. Kryolith enthält zwischen 48 und 54 % Fluor. Als erstes Anzeichen

beobachteten sie ein Kribbeln. Das Opfer ist geschwächt und kann einfache Arbeiten nicht mehr ausführen. Sie beobachteten bei Menschen, die Konzentrationen von Fluor von einer täglichen Menge von 20 - 80 mg ausgesetzt waren, und zwar über einen Zeitraum von 10 - 20 Jahren, eine schwere Fluorose mit Lähmungen und Versteifungen des Skeletts. Durch die Kalcifikation der breiten Bänder des Spinalfortsatzes resultiert eine permanente Steifheit der Wirbelsäule, das sogenannte "pokerback". Manche Punkte werden schmerzhaft, wie bei rheumatischer Arthritis. Im Röntgenbild erscheinen die Knochen überkalcifiziert, einige zeigen aber auch eine Mischung von Über- und Unterkalcifizierung, den sogenannten „Mottenfraß“. Die Knochenstruktur der langen Knochen, wie Femur, verdicken sich, das Mark wird reduziert, die Produktion der Blutkörperchen gestört und es kommt zur Exostose.

Roholm beschäftigte sich sehr intensiv mit der Fluorose bei Arbeitern in einer Kryolithfabrik, die folgende Knochenveränderungen zeigten:  
Er stellte 3 Phasen fest.

1. Phase: In der Wirbelsäule und im Becken (nicht an anderen Stellen) ist die schattenbildende Fähigkeit des Knochens etwas erhöht. Knochenbalken sieht man unscharf, stark gezeichnet und grob. Das Negativ

zeigt eine charakteristische, zu gleicher Zeit mehr hervortretende und verschwommene Zeichnung.

2. Phase: Die Balkenzeichnung ist noch verschwommener und der Knochen gibt auf mehr oder weniger ausgebreiteten Gebieten einen diffusen, strukturlosen Schatten. Das Negativ macht auf den ersten Blick den Eindruck, als wäre es zuwenig exponiert. Die Knochenkontur ist uneben und ziemlich unscharf. Am stärksten treten diese Veränderungen am Becken und an der Wirbelsäule hervor, sind aber auch an den Rippen und in Gliederknochen sichtbar. Der Markraum ist in der Regel leicht verengt. An der Wirbelsäule treten beginnende oder mäßige Bänderverkalkungen auf, die an Spondylitis deformans erinnern.

3. Phase: Auf dem Negativ tritt der Knochen als ein mehr oder weniger diffuser marmorweißer Schatten hervor, in dem sich keine Einzelheiten unterscheiden lassen, selbst nicht bei einer Verlängerung der Exponierungszeit. Die Veränderungen sind stets am auffallendsten in den zentralen spongiösen Knochen. Auch der Schädel ist angegriffen, doch ist keine Verkleinerung der pneumatischen Höhlen oder Veränderung des Processus clinoideus zu verzeichnen. Die Knochenkonturen sind wollig und unscharf.

Der Knochen ist plump in der Form, aber im Übrigen unverändert. Bei den Röhrenknochen sieht man eine Verstärkung der normalen Leisten, unregelmäßige periostale Ablagerungen, sowie ausgesprochene Verengung der Markhöhle. An den Rippen erstrecken sich periostale Ablagerungen, wie Rauhreifnadeln oder segelförmige Schatten in die Intercostalräume. Man findet ausgebreitete und meist ganz gewaltige Bänderverkalkungen im Becken und in dem ganzen Lauf der Wirbelsäule. Zwischenwirbelscheiben und Gelenkknorpel sind unverändert. Bei diesen Kryolitharbeitern stellt Roholm sowohl akute, als auch chronische Symptome fest.

Weitere Symptome waren Schmerzen rheumatischer Natur, versteifung, Kurzatmigkeit. Die Häufigkeit der verschiedenen Klagen geht aus der unten stehenden Tabelle 9 hervor. Bei 57 von 68 männlichen und weiblichen Arbeitern, das sind 86,8 %, fand man im Röntgenbild die charakteristische Sklerose, die vornehmlich die Wirbelsäule, das Becken und die Rippen angreift, aber auch andere Knochen befällt.

Bei den älteren, am häufigsten angegriffenen Arbeitern war die Beweglichkeit von Wirbelsäule und Brustkorb stark eingeschränkt oder aufgehoben. Ein Mann konnte nach 12jähriger Tätigkeit fast keine Kopfbewegung mehr machen, konnte sich nicht mehr bücken und mußte, um nach einer Seite sehen zu können, den ganzen Körper wenden. Eine Untersuchung der anderen Organe ergab

Tab. 9

nach Roholm

Häufigkeit verschiedener Beschwerden bei 68 Kryolith-  
arbeitern

|                              | Anzahl<br>Arbeiter |                                                         | Anzahl<br>Arbeiter |
|------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|
| Appetitlosigkeit . . . . .   | 38                 | Unpäßlichkeit . . . . .                                 | 7                  |
| Übelkeit . . . . .           | 36                 | Herzklopfen . . . . .                                   | 7                  |
| Kurzatmigkeit . . . . .      | 29                 | Neigung zu Durchfall. . .                               | 6                  |
| Verstopfung . . . . .        | 19                 | Unbestimmte oder wech-<br>selnde rheumatische           |                    |
| Lokalisierte Schmerzen       |                    | Schmerzen. . . . .                                      | 5                  |
| rheumatischer Natur. . .     | 19                 | Schläfrigkeit, Auswurf, Ver-<br>stopfung der Nase . . . | 3                  |
| Erbrechen . . . . .          | 11                 | Kopfschmerzen. . . . .                                  | 2                  |
| Husten. . . . .              | 10                 | Speichelfluß, Durst, Schwin-<br>del . . . . .           | 1                  |
| Müdigkeit . . . . .          | 9                  |                                                         |                    |
| Steifigkeitsgefühl im Körper | 8                  |                                                         |                    |
| Hautausschlag . . . . .      | 8                  |                                                         |                    |

eine nicht sehr schwere Lungenfibrose, eine Linksverschiebung des Blutbildes, eine Vermehrung der stabkernigen Leukozyten und relative Lymphozytose. Werte von Roholm in der folgenden Tabelle 9).

Die Durchschnittszahlen der Blutuntersuchungen zeigen eine leichte Veränderung der Erythrozytenzahl, Kalziumgehalt des Serums normal, in einzelnen Fällen 10 - 12,3 mg %.

Bei 2 Kryolitharbeitern wurde der Fluorgehalt in Organen und Knochen bestimmt. Obwohl ein Arbeiter 25, der andere 29 Jahre in der Fabrik tätig war, wurden keinerlei Organveränderungen gefunden, die auf Fluorvergiftung zurückgeführt werden könnten, außer in den Knochen. Sie wogen bis zum 3fachen des normalen Gewichts, die Elastizität war vermindert, die Knochenoberflächen waren kreidig weiß und zeigten stark verbreitete periostale Ablagerungen und Bänderverkalkungen. Histologisch sah man im allgemeinen eine übermäßige Kalkablagerung, die in Form von Körnchen in den Markräumen und gefäßführenden Knochen ausgefällt waren. Das periostale fibröse Gewebe war verkalkt, im übrigen wies das Knochengewebe relativ schmale osteoide Säume und wenig Anzeichen von Abbau durch osteoklastische Wirkung auf.

Tab. 10

nach Roholm

Untersuchung des Blutes von Kryolitharbeitern  
(Durchschnittszahlen)

|                                | Männer | Frauen |                     | Männer | Frauen |
|--------------------------------|--------|--------|---------------------|--------|--------|
| Hämoglobin in ‰ .              | 105    | 98     | Metamyelocyten in ‰ | 0,6    | 0,3    |
| Erythrocyten in Mill.          | 4,92   | 4,29   | Eosinophile in ‰ .  | 2,0    | 1,3    |
| Leukocyten . . . .             | 7291   | 6613   | Basophile in ‰ . .  | 0,4    | 0,8    |
| Segmentkernige in ‰            | 16,2   | 29,3   | Lymphocyten in ‰ .  | 31,6   | 32,2   |
| Stabkernige in ‰ .             | 11,8   | 9,6    | Monocyten in ‰ . .  | 5,2    | 5,6    |
| Arbeitsmedizin, Heft 7: Roholm |        |        |                     | 3      |        |

Es folgt eine Zusammenfassung (Tabelle 9 u. 10),  
in der die auftretenden Symptome und organischen  
Veränderungen in Auftreten und qualitativer Verteilung  
dargestellt werden.

Zusammenfassung:

Von den chronischen Vergiftungen mit anorganischen Fluorverbindungen, die durch Inhalation in den Organismus gelangten wurden 71 Fälle ausgewertet, von Todesfällen wird nicht berichtet.

A Symptome: Krämpfe und Spasmen treten in keinem Fall in Erscheinung. Bei den Störungen des Verdauungstraktes sind in erster Linie Verstopfung, Erbrechen und Neigung zu Durchfällen zu nennen. Störungen solcher Art betrafen 38 der 71 Fälle. Bei Kreislauf und Atmung sind Kurzatmigkeit, Müdigkeit und Herzklopfen Erscheinungen, die ca. 46 % der Fälle ausmachen, von den allgemeinen Symptomen Schmerzen rheumatischer Natur, Steifigkeitsgefühl und Husten die wesentlichsten Erscheinungen, die in allen Fällen vorkommen.

B Organische Veränderungen: Von diesen ausgewerteten Fällen wurden bei Magen, Lunge, Leber, Niere entweder keine Untersuchungen angestellt oder sie traten nicht in Erscheinung. Lediglich beobachteten manche Autoren eine Blutveränderung, nämlich in ca. 7 % der Fälle, wogegen Knochenveränderungen wie Arthritis, pokerback und sonstige Veränderungen ca. 96 % der Fälle ausmachten.

Diesen Vergiftungen lag eine täglich zugeführte Fluormenge von 20 - 80 mg zugrunde. Als Einwirkungszeit wird von 9 - 25 Jahren berichtet.

Symptomatik bei chron. Vergiftungen d. anorg. Fluorverbindungen  
(d. Inhalation)  
Ausgewertete Fälle 71 davon Todesfälle keine

| A Symptome                   | Fälle<br>insges.  | % =        | Fälle bei<br>Überl. % | Fälle bei<br>Tod % |
|------------------------------|-------------------|------------|-----------------------|--------------------|
| <u>Krämpfe und Spasmen</u>   |                   |            |                       | keine              |
| keine Erscheinungen          | 0                 | 0          |                       |                    |
|                              | <u>Fälle ges.</u> | <u>0</u>   | <u>0</u>              |                    |
| <u>Verdauungstrakt</u>       |                   |            |                       | Untersuchungen     |
| Verstopfung                  | 19                | 26,9       |                       |                    |
|                              |                   |            |                       |                    |
| Erbrechen                    | 11                | 15,4       |                       |                    |
| Neigung zu Durchfall         | 6                 | 8,6        |                       |                    |
| Speichelfluß                 | 1                 | 1,4        |                       |                    |
| Durst                        | 1                 | 1,4        |                       |                    |
|                              | <u>Fälle ges.</u> | <u>38</u>  | <u>53</u>             |                    |
| <u>Kreislauf und Atmung</u>  |                   |            |                       |                    |
| Kurzatmigkeit                | 29                | 41         |                       |                    |
| Müdigkeit                    | 9                 | 12,8       |                       |                    |
| Herzklopfen                  | 7                 | 10         |                       |                    |
| Schwindel                    | 1                 | 1,4        |                       |                    |
|                              | <u>Fälle ges.</u> | <u>46</u>  | <u>45,8</u>           |                    |
| <u>allgemein</u>             |                   |            |                       |                    |
| Kribbeln                     | 1                 | 1,4        |                       |                    |
| Schmerzen rheum. Natur       | 19                | 26,9       |                       |                    |
| Husten                       | 10                | 14         |                       |                    |
| Steifigkeitsgefühl i. Körper | 8                 | 11         |                       |                    |
| Hautausschlag                | 8                 | 11         |                       |                    |
| Unpäßlichkeit                | 7                 | 10         |                       |                    |
| unbestimmte od. wechselnde   |                   |            |                       |                    |
| rheum. Schmerzen             | 5                 | 7          |                       |                    |
| Schläfrigkeit, Auswurf,      |                   |            |                       |                    |
| Verstopfung d. Nase          | 3                 | 4,2        |                       |                    |
| Kopfschmerzen                | 2                 | 2,8        |                       |                    |
| Appetitlosigkeit             | 38                |            |                       |                    |
| Übelkeit                     | 36                |            |                       |                    |
|                              | <u>Fälle ges.</u> | <u>137</u> | <u>100</u>            |                    |

nach Roholm

Symptomatik bei chron. Vergiftungen d. anorg. Fluorverbindungen  
(d. Inhalation)

Ausgewertete Fälle 71, davon Todesfälle keine

davon auf organische Veränderungen untersuchte Fälle 71

| Organische Veränderungen | Fälle<br>insges. | Fälle bei<br>% Überl. % | Fälle bei<br>Tod % |
|--------------------------|------------------|-------------------------|--------------------|
| <u>Magen</u>             |                  |                         |                    |
| keine Erscheinungen      | 0                | 0                       |                    |
| <u>Fälle ges.</u>        | 0                | 0                       |                    |
| <u>Lunge</u>             |                  |                         |                    |
| keine Erscheinungen      |                  |                         |                    |
| <u>Leber</u>             |                  |                         |                    |
| keine Erscheinungen      |                  |                         |                    |
| <u>Niere</u>             |                  |                         |                    |
| keine Erscheinungen      |                  |                         |                    |
| <u>Herz</u>              |                  |                         |                    |
| keine Erscheinungen      |                  |                         |                    |
| <u>Blut</u>              |                  |                         |                    |
| Linksverschiebung        | 1                | 1,4                     |                    |
| Leukozyten vermehrt      | 1                | 1,4                     |                    |
| Erythrozyten vermindert  | 1                | 1,4                     |                    |
| Kalziumgehalt erhöht     | 1                | 1,4                     |                    |
| Hb 105 %                 | 1                |                         |                    |
| <u>Fälle ges.</u>        | 5                | 7                       | ./.                |
| <u>Knochen</u>           |                  |                         |                    |
| rheum. Arthritis         | 1                | 1,4                     |                    |
| Versteifungen            | 1                | 1,4                     |                    |
| "pokerback"              | 57               | 81,4                    |                    |
| Kalzifikation            | 2                | 2,8                     |                    |
| Gewicht 3fach            | 2                | 2,8                     |                    |
| Elastizität verminert    | 2                | 2,8                     |                    |
| Bänderverkalkungen       | 2                | 2,8                     |                    |
| <u>Fälle ges.</u>        | 67               | 95,7                    | ./.                |

Keine Untersuchung

Der Ausdruck "endemische Fluorose" wird auf Vergiftungserscheinungen angewandt, die durch die Aufnahme von Trinkwasser, das zuviel Fluoride enthält, hervorgerufen werden; genauso aber kommt es zu einer Fluorose, wenn der Boden zuviel Fluor enthält. Lehmböden und vulkanische Erde z.B. zeigen sehr hohen Fluorgehalt.

Shortt berichtet bei einem Patienten, der eine sehr hohe Menge von Fluor über einen sehr langen Zeitraum eingenommen hatte; Er war von allgemeiner Starrheit befallen, radiologisch wurden knöcherne Verdichtungen sichtbar; außerdem Exostosen an den Rippen, an den Lumbalwirbeln, Ilium, Femur und Tibia, "pokerback". Da der Patient nach einem Monat im Durchschnitt 7,3 mg Fluor am Tag ausschied, stellte Shortt eine eingeschränkte Nierenfunktion fest, die er in Beziehung zu den knöchernen Abnormitäten setzte.

Eine umfangreiche radiographische Beobachtung wurde in Bartlett in Texas (Fluorgehalt im Wasser 8 ppm) zwischen 1943 und 1953 durchgeführt. 1943 zeigten 16 von 116 der dortigen Einwohner ein erkennbares Anwachsen der Radiopazität. Nach 10 Jahren waren die Knochenveränderungen nicht fortgeschritten, bei 3 Fällen waren sie verringert.

McCauley und McClure stellten in einer radiologischen Untersuchung in Amarillo und Lubbock in Texas (Fluor-gehalt im Wasser zwischen 3,5 und 6,2 ppm) fest, daß bei 1281 untersuchten Kindern keine knöchernen Veränderungen an Händen oder Handgelenken zu finden waren.

Black berichtete, daß eine orale Dosis Natriumfluorid von 320 mg am Tag über eine Periode von 5 - 6 Monaten ohne toxische Wirkung beim Menschen ist.

Largent beobachtete im Fall eines texanischen Soldaten an einer Röntgenaufnahme des Beckens, des Rückens und des Brustkorbs eine wachsende Verdichtung und eine kalk-ähnliche Erscheinung dieser Knochen. Dieser Mann lebte in einer Stadt mit hohem natürlichen Gehalt an Fluor im Trinkwasser.

Capizzano fand bei 21 von 178 Personen anwachsende Radiopazität bei einem Fluorgehalt des Trinkwassers von 15 ppm.

Waldbott stellte bei einer Beobachtung der Fluorvergiftung durch Trinkwasser folgende Symptome

fest: Dumpfer Schmerz, Paraesthesien und Muskelschmerzen in Armen und Füßen, Verlust der Muskelkontrolle, bei fortschreitender Krankheit Bewegungslosigkeit, maskenähnliches Gesicht, später komplette Paraplegia.

Außerdem Übelkeit, Anorexie, Erbrechen, spastische Schmerzen in verschiedenen Teilen des Abdomens in 40 % der Fälle. Außerdem beobachtet er chronische Gastritis, Ileitis, Kolitis begleitet von Ulcerationen, Spasmen der Eingeweide die zu Verstopfung und Diarrhoe führen. Als allgemeine Symptome führte er Übelkeit, Müdigkeit, Verlust des Denkvermögens, Bewegungsunfähigkeit, Verstopfung, Kopfschmerzen an. Anwachsende Schmerzen und Steifheit der Lumbal- u. Cervikalwirbel führen zu dem Erscheinungsbild "pokerback". In den frühen Stadien beobachtet er Pyelitis, Cystitis, Urethritis, Polyurie, Polydipsie, Trockenheit im Mund, der Konjunktiva und der Nasenschleimhäute. Weiterhin treten Sehstörungen durch degenerative Veränderungen in der Retina auf, nebst allergischen Erscheinungen wie Urtikaria, Dermatitis und Heuschnupfen. Im fortgeschrittenen Stadium führten arthritische Veränderungen zu Unbeweglichkeit des Thorax, zu Lähmungen der Ligamente und zu einem Druck durch die Knochenproliferationen auf die Nervenendigungen. Paraesthesien traten auf und bei den Einwohnern von Gebieten mit hohem Fluorgehalt im Trinkwasser auch Herzschäden. Weitere von Waldbott zusammengestellte Symptome in der unten aufgeführten Tabelle 13.

Tab. A3

Reports of fluorosis from High Fluoride Water

| Author                        | Country    | No. of cases | F <sup>-</sup> in water in ppm | Years exposed to F <sup>-</sup> water | Features other than skeletal and dental fluorosis                                                  |
|-------------------------------|------------|--------------|--------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPEIDER (12) (1936)           | Morocco    | 7            | not stated                     | 20 to 30                              |                                                                                                    |
| DE GIO et al. (13) (1939)     | Argentina  | 1            | not stated                     | 15                                    | Neuro-muscular pain; constipation                                                                  |
| CAPIZZANO et al. (14) (1939)  | Argentina  | 9            | not stated                     | not stated                            | Congenital cystic kidney; myalgia; anemia; cephalgia                                               |
| MASCHERONI, RUSSI (15) (1940) | Argentina  | 3            | 2, 5, 16                       | 12, 28, 48                            |                                                                                                    |
| PANDIT et al. (16) (1940)     | India      | 887          | 0.6 to 6.7                     | 25 or more                            | Arthritis                                                                                          |
| SILVA et al. (17) (1940)      | Argentina  | 34           | not stated                     |                                       | Calcemia up to 12.5 mg %                                                                           |
| OCKERSE (18) (1941)           | Sth Africa | 8            | 11.78                          |                                       | Arthritis                                                                                          |
| LINSMAN, McMURRAY (19) (1943) | Texas      | 1            | 1.2 to 5.7                     | 18                                    | Epistaxis; tremor; kidney pathology; anemia                                                        |
| RAFAELE (20) (1944)           | Argentina  | 1            | not stated                     | 32                                    | Anemia                                                                                             |
| KAHN, WIG (21) (1945)         | India      | 1            | "very high"                    | 25                                    | Anemia; cardiac pathology; splenomegalie; BUN 154 mg %                                             |
| LATH (22) (1946)              | China      | 4            | 2.4 to 13.1                    | 37, 58                                | Arthritis; vit. capacity ↓                                                                         |
| MANGUEL (23) (1947)           | Argentina  | 1            | not stated                     | 35                                    | Anemia; gastro-enteritis; vital capacity ↓                                                         |
| FRADA, MENTISANA (24) (1953)  | Sicily     | 49           | 3.0 to 5.0                     | 18-66                                 | Gastritis; blood phosphorus up to 12.9 mg                                                          |
| WALTERS (25) (1954)           | Arabia     | 9            | 2.0 to 8.0                     |                                       | Spontaneous fractures; paresthesias                                                                |
| HAMAMOTO (26) (1954)          | Japan      | 25           | 6.0 to 13.0                    | more than 10                          |                                                                                                    |
| GARIBALDI (27) (1954)         | Italy      | 2            | 3.0                            | 32-65                                 | Arthritis; 17-keto steroids ↓                                                                      |
| MURTHI (28) (1955)            | India      | 1            | 1.2 to 11                      | 35                                    | Serum Ca 11.3                                                                                      |
| RAO (29) (1955)               | India      | 1            | 7.2                            | 45                                    | Paresthesias; paraplegia; anemia; intestinal paralysis                                             |
| SIDIQUI (30) (1955)           | India      | 32           | 5.2 to 11.8                    | 1 to 4                                | Paresthesias; urinary incontinence; painful respiration; anemia; nerve deafness; patchy anesthesia |
| NALBONE, PARLATO (31) (1957)  | Sicily     | 1            | 5 ppm                          | 45                                    | Gastro-enteritis; anemia; diffuse calcification of arteries                                        |
| WERBELOFF, SINDER (32) (1958) | Sth Africa | 1            | not stated                     | 30                                    | Perforation of sigmoid; diverticulosis                                                             |
| FICHAROT et al. (33) (1958)   | Sth Africa | 1            | 11.78                          | 60                                    | Anemia; arthritis; dysuria                                                                         |
| ODENTHAL, WISNIKE (34) (1959) | Germany    | 1            | 7.5                            | 54                                    | Hepatomegalie; splenomegalie                                                                       |
| SINGH (35) (1960)             | India      | 30           | 1.2 to 14                      | 30 or more                            | Paraplegia; paresthesias; hypaesthesia                                                             |
| DODD et al. (35a) (1960)      | Sth Africa | 2            | 2.6 to 7.4                     | 13; 15                                | Neuro-muscular pains in legs                                                                       |
| AZAR et al. (74a) (1961)      | Arabia     | 2            | 0.8 to 3.45                    | age 40; 25                            | Pulmonary tuberculosis; case 1: history of convulsions                                             |

Note: Features in last column are not necessarily fluoride-connected.

nach Waldbott

Es ist bemerkenswert, daß bei den meisten Fällen nach der Einnahme von fluorhaltigem Trinkwasser keine schädlichen Wirkungen auf die Nierenfunktion aufgetreten waren und soweit es bis jetzt bekannt ist verursachte Fluor im Trinkwasser keine Nierenerkrankheiten, auch nicht bei relativ hoher Dosis.

Die Zusammenfassung in Tabelle 14 bzw. Tabelle 15 beschreibt wieder Symptome und organische Veränderungen.

### Zusammenfassung:

Bei den chronischen Vergiftungen durch anorganische Fluorverbindungen infolge eines hohen natürlichen Gehalts von Fluor im Wasser wurde die Symptomatik in 1407 Fällen untersucht, Todesfall keiner.

A Symptomatik: Rechnet man Paraesthesien und Paraplegien zu Krämpfen und Spasmen, so wurden davon 105 Menschen betroffen, das sind etwa 7,5 %.

Symptome des Verdauungstraktes, wie Verstopfung, Erbrechen, Diarrhoe wurden in 17 Fällen, das sind 1,2% berichtet. Über erschwerte Atmung als Kreislauf- und Atmungsstörung klagten 32 Patienten, das sind 2,3% der Fälle. Von den allgemeinen Symptomen wird von neuromuskulären Schmerzen, Muskel- und Kopfschmerzen in ca.4,2% der Fälle berichtet.

B Organische Veränderungen: Magenveränderungen im Sinne der Gastroenteritis wurden in 51, das sind 3,7 % der untersuchten Fälle festgestellt, während die Lunge keine, die Leber in einem Fall organische Veränderungen zeigte. Eingeschränkte Nierenfunktion wurde in ca.2,4% der Fälle beobachtet. Herzschäden ließen sich in einem Fall feststellen, Blutver-  
änderungen, wie Anämie und Veränderungen des Serumkalci-  
ums in insgesamt 78 Fällen, das sind 3,1 %.  
Gefäß- und Milzveränderungen zeigten sich in einem bzw. 2 Fällen.

Wie man schon aus den Beschreibungen, die sich sehr intensiv mit den Knochenveränderungen befassen, ersieht, sind diese die Haupterscheinung bei dieser Form der Vergiftung. Über 69 % der Fälle zeigten arthritische Veränderungen und andere Schädigungen der Knochenstruktur.

Die Einwirkungszeit reichte von 12 - 48 Jahre, wobei die Untersuchungen einen Fluorgehalt im Wasser von 0,5 ppm im niedrigsten und 40 ppm im höchsten Fall ergaben. Bei den meisten dieser Untersuchungen ergab sich ein Durchschnittswert von 8 ppm.

Symptomatik bei chron. Vergiftungen durch anorg. Fluorverbindungen  
(hoher natürl. Gehalt v. Fl. im Wasser)

Ausgewertet Fälle 1407, davon Todesfälle 0

| A Symptome                  | Fälle<br>insges. | % = Fälle bei<br>Überl. | Fälle bei<br>Tod | % |
|-----------------------------|------------------|-------------------------|------------------|---|
| <u>Krämpfe und Spasmen</u>  |                  |                         |                  |   |
| Parästhesien                | 73               | 5,2                     |                  |   |
| Paraplegia                  | 32               | 2,3                     |                  |   |
| Sehstörungen                |                  |                         |                  |   |
| <u>Fälle ges.</u>           | 105              | 7,5                     |                  |   |
| <u>Verdauungstrakt</u>      |                  |                         |                  |   |
| Verstopfung                 | 17               | 1,2                     |                  |   |
| Erbrechen, Diarrhoe         | 17               | 1,2                     |                  |   |
| <u>Kreislauf und Atmung</u> |                  |                         |                  |   |
| erschwerzte Atmung          | 32               | 2,3                     |                  |   |
| <u>Fälle ges.</u>           | 32               | 2,3                     |                  |   |
| <u>allgemein</u>            |                  |                         |                  |   |
| allgemeine Starrheit        | 2                | 0,1                     |                  |   |
| Müdigkeit                   |                  |                         |                  |   |
| Erschöpfung                 |                  |                         |                  |   |
| Muskelschmerzen             | 3                | 0,3                     |                  |   |
| Nasenbluten                 |                  |                         |                  |   |
| neuromuskuläre Schmerzen    | 51               | 3,7                     |                  |   |
| Tremor                      |                  |                         |                  |   |
| allergische Erscheinungen   |                  |                         |                  |   |
| Kopfschmerzen               | 3                | 0,3                     |                  |   |
| <u>Fälle ges.</u>           | 59               | 4,2                     |                  |   |

keine Untersuchungen

Symptomatik bei chron. Vergiftungen durch anorg. Fluorverbindungen  
(hoher natürl. Gehalt von Fluor im Wasser)

Ausgewertete Fälle 1407 davon Todesfälle 0

| organische Veränderungen     |                   | Fälle<br>insges. | % =  | Fälle bei<br>Überl. | % | Fälle bei<br>Tod | % |
|------------------------------|-------------------|------------------|------|---------------------|---|------------------|---|
| <hr/>                        |                   |                  |      |                     |   |                  |   |
| <u>Magen:</u>                |                   |                  |      |                     |   |                  |   |
| Gastroenteritis              |                   | 51               | 3,7  |                     |   |                  |   |
|                              | <u>Fälle ges.</u> | 51               | 3,7  |                     |   |                  |   |
| <u>Lunge:</u>                |                   |                  |      |                     |   |                  |   |
| keine Erscheinungen          |                   |                  |      |                     |   |                  |   |
|                              | <u>Fälle ges.</u> | 0                | 0    |                     |   |                  |   |
| <u>Leber:</u>                |                   |                  |      |                     |   |                  |   |
| Hepatomegalie                |                   | 1                | 0,08 |                     |   |                  |   |
|                              | <u>Fälle ges.</u> | 1                | 0,08 |                     |   |                  |   |
| <u>Niere:</u>                |                   |                  |      |                     |   |                  |   |
| Nierenfunktion eingeschränkt |                   | 34               | 2,4  |                     |   |                  |   |
|                              | <u>Fälle ges.</u> | 34               | 2,4  |                     |   |                  |   |
| <u>Herz:</u>                 |                   |                  |      |                     |   |                  |   |
| Herzschäden                  |                   | 1                | 0,08 |                     |   |                  |   |
|                              | <u>Fälle ges.</u> | 1                | 0,08 |                     |   |                  |   |
| <u>Blut:</u>                 |                   |                  |      |                     |   |                  |   |
| Anämie                       |                   | 42               | 3,0  |                     |   |                  |   |
| Serumkalzium 11,3            |                   | 2                | 0,16 |                     |   |                  |   |
| Kalcämie                     |                   | 34               | 2,4  |                     |   |                  |   |
|                              | <u>Fälle ges.</u> | 78               | 5,56 |                     |   |                  |   |
| <u>Knochen:</u>              |                   |                  |      |                     |   |                  |   |
| knöcherne Verdichtungen      |                   | 39               | 2,9  |                     |   |                  |   |
| pokerback                    |                   | 1                | 0,08 |                     |   |                  |   |
| Knochenveränderungen         |                   | 1                | 0,08 |                     |   |                  |   |
| Arthritis                    |                   | 925              | 66   |                     |   |                  |   |
| Spontanfrakturen             |                   | 9                | 0,6  |                     |   |                  |   |
|                              | <u>Fälle ges.</u> | 975              | 69   |                     |   |                  |   |
| <u>Gefäße:</u>               |                   |                  |      |                     |   |                  |   |
| Arterienverkalkung           |                   | 1                | 0,08 |                     |   |                  |   |
|                              | <u>Fälle ges.</u> | 1                | 0,08 |                     |   |                  |   |
| <u>Milz:</u>                 |                   |                  |      |                     |   |                  |   |
| Splenomegalie                |                   | 2                | 0,16 |                     |   |                  |   |
|                              | <u>Fälle ges.</u> | 2                | 0,16 |                     |   |                  |   |

keine Untersuchungen

Bei der chronischen Vergiftung unterscheidet man

1. die Fluorvergiftung mit hohem natürlichen Gehalt von Fluor im Trinkwasser und
2. dem Auftreten der Fluorvergiftung bei künstlicher Trinkwasserfluoridierung im Sinne der Kariesprophylaxe.

Dean zeigte, daß der Grad der gesprenkelten Zähne (mottled teeth) quantitativ abhängig ist von der Fluorkonzentration im Trinkwasser. Dentalfluorose bezieht sich auf die Einnahme von hohen Mengen an Fluor während der Entwicklungszeit der Zähne; sie kann später von Skelettfluorose begleitet sein. Andererseits kann Skelettfluorose, hervorgerufen durch hohe Fluoreinnahmen ohne sichtbare Dentalfluorose auftreten, wenn eine sehr hohe Menge nach der Periode der Zahnbildung gegeben wurde.

Black und McKay beschrieben diese gesprenkelten Zähne (mottled teeth). Dabei verliert der Schmelz seinen normalen Glanz, wird trüb und kreidig und bekommt braune oder schwarze Flecken und Bänder. Die weiße Farbe wird durch Verkalkungsdefekte im Schmelz hervorgerufen. Die Flecken entstehen durch Ablagerung einer pigmentartigen Substanz im defekten Schmelz. 3 - 5 mg können schon Veränderungen bewirken; entscheidend ist die Fluorzufuhr in der Zeit, während der die zweiten Zähne verkalken.

Abnormitäten in Form, Stellung oder Größe treten auf. Normal kalkifizierte Zähne zeigen eine glatte, glänzende, translucente Oberfläche mit cremig weißer Farbe. Zähne mit milder Dentalfluorose sind dagegen von mattem, kreidig weißem Aussehen. Bei höherer Fluorkonzentration treten charakteristische braune Ablagerungen in Erscheinung. Es werden mehrere Abstufungen beschrieben (Dean): normal, fraglich, sehr gering, gering, mäßig, schwer. (Tab. 16)

Dean fand bei 12 - 14 Jahre alten Kindern, daß Fluor von 2 - 3 ppm im Trinkwasser, die o.g. Abstufung "sehr mild" zeigte, bei 4 ppm "mild", bei 5 oder 6 "mäßig" und bei Konzentrationen höher als 14 ppm "gemäßigt u. schwer". Ähnliche Angaben machten Kawahara für Japan, Ericson und Sundin für Schweden. Simon zeigte eine typische Statistik in der nachstehenden Tabelle 17 für das Ausmaß der gesprenkelten Zähne in 4 amerikanischen Städten, in welchen der Fluorgehalt des Wassers zwischen 0,5 - 3,9 ppm variierte.

Galagan berichtet, daß die optimale Fluormenge von klimatischen Bedingungen abhängt, weil die Menge von Wasser (und so die Menge von Fluor) von der Lufttemperatur beeinflußt wird. Dies wird durch die untenstehende Tabelle 18 verdeutlicht.

Tab. 17

Einfluß von Fluor auf die sog. "mottled teeth"

| Stadt                         | Fluorgehalt<br>i. Wasser | normal            | fraglich | sehr gering | gering                           | mäßig              | schwer           |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------|----------|-------------|----------------------------------|--------------------|------------------|
| Elgin,<br>Illinois            | 0,5                      | 65%               | 30%      | 4%          | weniger<br>als 1,0%              | -                  | -                |
| Joliet,<br>Illinois           | 1,3                      | 45%               | 30%      | 20%         | weniger einige<br>als 3% v. 1000 | -                  | -                |
| Colorado Springs,<br>Colorado | 2,6                      | weniger<br>als 1% | 20%      | 40%         | 20%                              | weniger<br>als 10% | mehr als<br>1,0% |
| Amarillo,<br>Texas            | 3,9                      | weniger<br>als 5% | 5%       | 15%         | 30%                              | mehr als<br>30%    | 10%              |

nach Simon.

Die vorher genannten Tabellen 16, 18, 19 werden hier zusammengefaßt.

Tab. 16

Normal: without any trace of fluorosis.  
 Questionable: occasional white flecks or spots.  
 Very mild: white areas covering less than 25% of total.  
 Mild: white areas covering 25% to 50% of the total area.  
 Moderate: all enamel surfaces are affected; brown staining is frequently a disfiguring feature.  
 Severe: the major diagnostic feature is the discrete or confluent pitting; brown stains are widespread.

nach Dean

Tab. 18

EFFECT OF TEMPERATURE

| City      | Normal | Questionable | Very mild | Mild | Moderate | Severe |
|-----------|--------|--------------|-----------|------|----------|--------|
| Joliet:   | 41%    | 34%          | 22%       | 3%   | Nil      | Nil    |
| Florence: | 24%    | 20%          | 26%       | 14%  | 13%      | 3%     |

nach Galagan

Tab. 19

TEMPERATURE RANGE AND  
FLUORIDE CONCENTRATION

| Mean<br>Temperature (°F) | Fluoride concentration, ppm |                  |
|--------------------------|-----------------------------|------------------|
|                          | Optimum                     | Acceptable range |
| 50.0-53.7                | 1.2                         | 0.9-1.7          |
| 53.8-58.3                | 1.1                         | 0.8-1.5          |
| 58.4-63.8                | 1.0                         | 0.8-1.3          |
| 63.9-70.6                | 0.9                         | 0.7-1.2          |
| 70.7-79.2                | 0.8                         | 0.7-1.0          |
| 79.3-90.5                | 0.7                         | 0.6-0.8          |

n. US Public Health Service

Der US Public Health Serv. stellte fest, daß die Fluorkonzentration im Trinkwasser von der Temperatur abhängig ist (Tabelle 19).

Eine besondere Erscheinung der mottled teeth ist, daß sie alle frei von Karies sind.

Die Entdeckung, daß mit dem Fluorgehalt des Trinkwassers die Karies zurückging ließ das heutige Problem der Trinkwasserfluoridierung aufkommen, und man glaubt, daß durch den Zusatz von 1 ppm Fluor zum Trinkwasser eine erhebliche Reduktion der Karies bewirkt werden kann.

Singh betrieb klinische und biochemische Studien in Punjab, einem Gebiet, dessen Fluorgehalt im Wasser 1,2 - 16,2 ppm aufweist. Er hielt fest, daß 204 von 208 Einwohnern über 6 Jahre diese mottled teeth aufwiesen mit mäßigen bis schweren Veränderungen.

Klein und Palmer<sup>1</sup> beobachteten die geringste Rate von Karies in endemischen Fluorgebieten.

Zusammenfassung:

Der Zusatz von Fluor in den verschiedenen Applikationsformen ist zwar auch heute noch umstritten, doch lassen sich die erhöhte Kariesresistenz als wichtigste Erscheinung bei einer Dosis schon von 1 mg/l im Trinkwasser nicht abstreiten.

Ein Fluorgehalt von 4 ppm im Wasser soll sogar nach einer neueren Studie zu einer besseren Qualität des Skeletts führen.

Die Symptomatik bei der chronischen Fluorvergiftung durch Absorption oder hohen natürlichen Gehalt von Fluor kann man folgendermaßen zusammenfassen:

A Symptome:

Rechnet man Paraesthesien zu dem Kapitel Krämpfe und Spasmen, wurde von den Autoren bei oraler Einnahme diese Krankheitszeichen bei 7,5% der Fälle, bei Einnahme durch Inhalation in keinem Fall berichtet. Störungen im Verdauungstrakt beliefen sich bei oraler Vergiftung auf 1,2% der gesamten Fälle, während bei der Einnahme auf inhalatorischem Weg über die Hälfte der angegebenen Fälle an Störungen litten, wobei Verstopfungen am meisten vorkamen. Insgesamt ergibt sich aus den von den Autoren dargestellten Fällen eine Quote von 3,7% bei 1478 angegebenen Untersuchungen. Auch Störungen des Kreislaufs und der Atmung werden bei der Einnahme durch Inhalation mit 45,8% angegeben, bei der Vergiftung auf oralem Weg dagegen mit 2,3%. Hier tritt besonders häufig erschwerte Atmung in Erscheinung. Daraus ergibt sich eine Quote von 5,2% aller untersuchten Fälle. Bei den allgemeinen Störungen treten Schmerzen rheumatischer Natur als Hauptsymptom bei 13,2% der Fälle auf.

### B Organische Veränderungen:

Fast man hier wieder die Symptome bei beiden Möglichkeiten der Vergiftung zusammen, so treten in 3,4% der Gesamtfälle organische Veränderungen des Magens auf, während von Veränderungen in der Lunge in keinem Fall berichtet wird. Sehr gering waren die Veränderungen der Leber und des Herzens, nämlich 0,07%. In dieser Größenordnung lagen auch die Veränderungen in den Gefäßen und der Milz, soweit darüber Untersuchungen angestellt wurden. Nierenveränderungen wurden bei 2,3% der Gesamtfälle beobachtet. Veränderungen im Blutbild erschienen bei der oralen Einnahme in 3,16% der Fälle, bei der Vergiftung durch Resorption in 7% der Fälle, sodaß insgesamt sickeine Quote von 5,5% der gesamten Fälle ergibt. Knochenveränderungen mit den verschiedenen Erscheinungen zeigten sich bei der chronischen Vergiftung durch anorganische Substanzen als das hauptsächlichste Merkmal, Während bei der langzeitigen hohen Dosis von Fluor im Trinkwasser in 69% der Fälle Veränderungen festgestellt wurden, stieg der %uale Anteil bei Vergiftungen durch Inhalation sogar auf 95,7%, was eine Gesamtquote von 70,5% aller beschriebenen Fälle ergibt.

Im folgenden Kapitel sollen die Unterschiede in der Symptomatik und den organischen Veränderungen bei akuten Vergiftungen mit anorganischen Fluorverbindungen der chronischen Vergiftung gegenübergestellt werden.

Auf der unten stehenden Tabelle ist nochmals die Symptomatik der akuten anorganischen und der chronisch anorganischen Vergiftung in %ualer Aufteilung dargestellt. Auffallend bei den Symptomen ist die hohe Zahl an Krämpfen und Spasmen bei der akuten anorganischen Vergiftung in über der Hälfte der Fälle, nämlich 55,3%. Im Gegensatz dazu wurde bei 1478 untersuchten Fällen von chronischer Vergiftung nur 105 Fälle von Paraesthesien festgestellt, das sind 7,1%.

Störungen im Verdauungstrakt traten in allen Fällen bei der akuten Vergiftung auf, bei den chronischen Vergiftungsfällen nur in 3,7%.

Bei Kreislauf und Atmung ist das Verhältnis der Störungen bei chronischen Vergiftungsfällen zu den akuten 5,2% : 79,1%.

Bemerkenswert ist ferner die Tatsache, daß die Autoren keinen tödlichen Fall bei chronischer Vergiftung berichteten, der mit Fluor in Verbindung gebracht werden könnte.

Die relativ wenigen Berichte über organische Veränderungen zeigen folgende ~~Qual~~uale Aufteilung auf:

Bei Veränderungen des Magens berichten die Autoren von einer Quote von 1% der Untersuchten bei akut anorganischer Vergiftung, bei chronischer Vergiftung von 3,4%. Veränderungen der Lunge zeigten sich bei den akut Vergifteten in 6,4% der Fälle, während bei der chronischen Vergiftung kein Fall bekannt ist. Kaum ins Gewicht fallende Veränderungen wurden bei der chronischen Vergiftung in Leber, Herz, Gefäßen und Milz beobachtet, die auch bei der akuten Vergiftung in die Zahlen unter 1% gehen.

Erscheinungen in der Niere sieht man in 1,1% der akuten Fälle und in 2,3% der chronischen.

Die hauptsächlichsten Erscheinungen bei der chron.

Fluorvergiftung sind die Veränderungen des Knochens:

Während bei den akuten anorganischen Vergiftungsfällen sich kein einziger Fall dieser Art zeigte, ergibt sich bei der chronischen Vergiftung durch anorganische Fluorsubstanzen eine Quote von 70,5%.

Aus der hier angeführten Zusammenfassung der Symptomatik, sowohl der Krankheitszeichen, wie auch der organischen Veränderungen ergeben sich deutliche Unterschiede zwischen der akuten und der chronischen Vergiftung durch anorg. Fluor, die auch darauf schließen lassen, daß sich der Mechanismus der Vergiftung wesentlich voneinander unterscheidet.

| ausgewertete Fälle | akut anorg. |     |      |   | chron. anorg. |   |                  |      |           |      |
|--------------------|-------------|-----|------|---|---------------|---|------------------|------|-----------|------|
|                    | oral        |     | inh. |   | cutan         |   | ges. akut anorg. |      | oral inh. |      |
|                    | ges.        | †   | ges. | † | ges.          | † | ges.             | †    | ges.      | †    |
|                    | 745         | 105 | 23   | 4 | 7             | 6 | 777              | 1407 | 71        | 1478 |

### Quantale Aufteilung d. Sympt. A

|                             |         |      |     |     |     |     |      |     |   |      |   |      |
|-----------------------------|---------|------|-----|-----|-----|-----|------|-----|---|------|---|------|
| 1. Krämpfe u. Spasmen       | 56,4    | 75   | 26  | -   | 44  | 32  | 55,3 | 7,5 | - | 0    | - | 7,1  |
| 2. Störg.i.Verdaunungstrakt | 100     | 8,6  | 78  | 75  | 62  | -   | 100  | 1,2 | 4 | 53   | - | 3,7  |
| 3. Störg.i.Kreisl.u.Atmung  | 76,5    | 67,4 | 100 | 100 | 100 | 100 | 79,1 | 2,3 | - | 45,8 | - | 5,2  |
| 4. allgemeine Störungen     | 85,3    | 46,9 | 100 | -   | 100 | 48  | 89   | 4,2 | - | 100  | - | 13,2 |
| 5 untersuchte Fälle         | 7 Fälle |      |     |     |     |     |      |     |   |      |   |      |

### Quantale Aufteilung d. org. Veränderungen B

|               |     |     |     |     |     |     |     |      |   |      |   |      |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|---|------|---|------|
| 1. Magen      | 60  | 40  | 28  | 0   | -   | -   | 0,6 | 3,7  | - | 0    | - | 3,4  |
| 2. Lunge      | 40  | 40  | 100 | 100 | 100 | 100 | 5,9 | 0    | - | 0    | - | 0    |
| 3. Leber      | 80  | 60  | 28  | 0   | 1,4 | 0   | 0,9 | 0,08 | - | 0    | - | 0,07 |
| 4. Niere      | 40  | 40  | 43  | 0   | 57  | 33  | 1,1 | 2,4  | - | 0    | - | 2,3  |
| 5. Herz       | 100 | 60  | 14  | 0   | 28  | 50  | 1,0 | 0,08 | - | 0    | - | 0,07 |
| 6. Blut       | 100 | 60  | 43  | 17  | 28  | 0   | 1,3 | 3,16 | - | 7,0  | - | 5,5  |
| 7. Knochen    | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | 69   | - | 95,7 | - | 70,5 |
| 8. Gefäße     | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | 0,08 | - | 0,08 | - | 0,07 |
| 9. Milz       | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | 0,16 | - | 0,08 | - | 0,07 |
| 10. Gehirn    | -   | -   | -   | -   | 100 | 50  | 0,9 | -    | - | -    | - | -    |
| 11. allgemein | 100 | 100 | 71  | 100 | 100 | -   | -   | -    | - | -    | - | -    |

Fluorgehalt im menschlichem Organismus:

1. normal: Die unterschiedlichen Werte der einzelnen Autoren beruhen auf verschiedenartigen Untersuchungsmethoden und können deshalb manchmal nicht unbedingt miteinander verglichen werden. Tabelle 17 zeigt den normalen Fluorgehalt in verschiedenen Organen, wie in Matuura und Mitarbeiter und Gettler und Ellerbrook angeben.

In Tabelle 18 sind Fluorgehalte einiger Organe verglichen, wobei der Fluorgehalt im Trinkwasser, Alter und Geschlecht der untersuchten Berücksichtigung finden.

In Tabelle 19 werden Fluorwerte in Weichgeweben gezeigt, die von verschiedenen Autoren beschrieben wurden. (Nach Waldbott)

Tabelle 20 führt die Werte von normalen Fluorkonzentrationen im Blut auf. Im allgemeinen nimmt man an, daß Blut nur geringe Konzentrationen von Fluoriden enthält, meistens weniger als 0,5 ppm.

Tabelle 21 zeigt, daß es keinen Beweis für ein regelmäßiges Ansteigen von Fluorkonzentrationen mit wachsendem Alter gibt.

Tab. 17

nach Knittel

Normalwerte von Fluor in menschlichen Organen  
(ppm Fluor im Frischgewicht) nach SMITH (1966)

| Organ<br>oder Gewebe | MATUURA u.<br>Mitarb. (1955) | GETTLER u.<br>ELLERBROOK (1939) |
|----------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Blase                | ---                          | 0,40 - 0,68                     |
| Gehirn               | 1,8 - 4,3                    |                                 |
| Fett                 | 3 - 4                        |                                 |
| Gallenblase          | 3,9                          |                                 |
| Haare                | 14 - 30                      |                                 |
| Herz                 | 1,3 - 6,6                    | 0,44 - 0,60                     |
| Darm                 | 2 - 8                        |                                 |
| Niere                | 2,1 - 94                     | 0,56 - 0,78                     |
| Leber                | 2,5 - 19                     | 0,36 - 0,70                     |
| Lunge                | 4,5 - 23                     | 0,16 - 0,42                     |
| Knochenmark          | 44                           |                                 |
| Muskel               | 2 - 3,7                      |                                 |
| Nägel                |                              |                                 |
| Nerv                 | 16                           |                                 |
| Pancreas             | 2,8 - 38                     |                                 |
| Prostata             | ---                          |                                 |
| Haut                 | 5                            |                                 |
| Milz                 | 2,6 - 18                     | 0,25 - 30                       |
| Magen                | 2,9 - 6,7                    |                                 |
| Sehnen               | 24                           |                                 |

Tab. 18

Die Konzentration von Fluor in menschlichen Weichgeweben in Beziehung  
zum Fluorgehalt des Trinkwassers (nach SMITH und Mitarb. 1960)

| Alter<br>Jahre | Geschlecht | F im         |             | Fluor in Trockengeweiben (ppm) |       |       |      |       |
|----------------|------------|--------------|-------------|--------------------------------|-------|-------|------|-------|
|                |            | Wasser (ppm) | Herz        | Leber                          | Lunge | Niere | Milz | Aorta |
| 65             | M          | 0            | 2,12        | 2,48                           | 1,79  | 2,50  | 1,83 | 106,1 |
| 62             | M          | 0            | 2,44        | 3,26                           | 4,21  | 2,59  | 3,23 | 23,4  |
| 50             | M          | 0            | 2,49        | 2,79                           | --    | 2,79  | 3,63 | 4,39  |
| 47             | F          | 0            | 1,39        | 1,45                           | --    | 2,90  | 4,24 | 4,18  |
| 32             | M          | 0            | 2,47        | 1,68                           | 4,06  | 3,83  | 2,84 | 2,64  |
| 40             | F          | 0,5          | 1,22        | 0,92                           | --    | 1,35  | 2,17 | 10,0  |
| 32             | M          | 0,5          | 4,29        | --                             | --    | 4,19  | 7,31 | 2,65  |
| 85             | M          | 1,0          | 2,00        | 3,49                           | 10,5  | 3,97  | 7,19 | 47,98 |
| 83             | F          | 1,0          | 2,53        | 2,53                           | 2,68  | 4,95  | 16,7 | 20,68 |
| 82             | M          | 1,0          | 23,3(Aorta) | 1,05                           | 9,20  | 4,04  | 1,90 | 166,3 |
| 64             | F          | 1,0          | 1,95        | 3,79                           | 3,43  | 3,78  | 3,02 | 62,7  |

| Alter<br>Jahre | Geschlecht | F im         |      | Fluor in Trockengeweiben (ppm) |       |       |      |       |
|----------------|------------|--------------|------|--------------------------------|-------|-------|------|-------|
|                |            | Wasser (ppm) | Herz | Leber                          | Lunge | Niere | Milz | Aorta |
| 83             | F          | 2,6          | 2,33 | 2,84                           | 6,17  | 8,12  | 4,22 | 40,35 |
| 62             | F          | 2,6          | 2,42 | 2,22                           | 12,4  | 5,00  | 5,66 | 33,6  |
| 54             | F          | 2,6          | 1,19 | 1,48                           | 5,27  | 5,41  | 3,91 | 30,30 |
| 53             | F          | 2,6          | 1,86 | 1,51                           | 4,04  | 2,74  | 2,63 | 5,29  |
| 47             | F          | 2,6          | 3,18 | 1,24                           | --    | 9,02  | 2,77 | 40,63 |
| 50             | M          | 3,7          | 3,60 | 2,92                           | 4,07  | 7,73  | 4,51 | 6,04  |
| 49             | M          | 3,7          | 2,31 | 1,98                           | --    | --    | --   | 4,73  |
| 36             | M          | 3,7          | 1,71 | 2,06                           | --    | 3,39  | --   | --    |
| 36             | M          | 3,7          | 1,84 | 1,01                           | 3,31  | 2,28  | 1,34 | 3,09  |
| 71             | M          | 4,0          | 6,81 | 1,96                           | 11,17 | 16,8  | --   | 46,01 |
| 53             | M          | 4,0          | 2,65 | 2,59                           | 4,70  | 7,63  | --   | 59,4  |
| 26             | M          | 4,0          | 3,46 | 5,41                           | 4,46  | 25,06 | --   | 6,12  |

Tab. 19

Fluorwerte in Weichgeweben in ppm (nach WALDBOTT 1962)

|             | CALL u.<br>Mitarb. | HODGE | HERMAN                                                 | MATUURA u.<br>Mitarb. | WALDBOTT    |
|-------------|--------------------|-------|--------------------------------------------------------|-----------------------|-------------|
|             |                    |       | (Beobachtung bei<br>einem Fall von<br>Nephrolithiasis) |                       |             |
| Leber       | 23                 | 5,41  |                                                        | 19                    | 0,10 - 0,40 |
| Niere       | 38                 | 25,6  | 181                                                    | 94                    | 1,1 - 38    |
| Gehirn      | 12                 |       |                                                        | 43                    | 0,0 - 0,8   |
| Lunge       | 17                 | 12,4  |                                                        | 23                    | 0,27 - 3,57 |
| Milz        | 10,2               | 16,7  |                                                        | 18                    | 0,3 - 10,2  |
| Schilddrüse |                    |       |                                                        |                       | 0,17 - 0,6  |
| Magen       |                    |       |                                                        | 6,7                   |             |
| Pancreas    | 8,2                |       |                                                        | 38                    | 0,0 - 8,2   |
| Muskel      | 30                 |       |                                                        | 3,7                   | 6,4         |
| Haut        |                    |       | 290                                                    | 5,0                   | 0,0 - 8,78  |
| Blase       |                    |       | 185                                                    | 3,9                   |             |
| Herz        | 25                 | 23,3  |                                                        | 6,6                   | 0,0 - 1,69  |
| Aorta       | 125,5              | 166,3 |                                                        |                       | 1,98 - 158  |
| Prostata    |                    |       | 86                                                     |                       |             |
| Nebenniere  |                    |       |                                                        |                       | 0,0 - 0,83  |
| Gallenblase |                    |       | 4,75                                                   |                       | 8,9         |
| Knochenmark |                    |       |                                                        |                       | 0,49        |

Tab. 20

| <i>Normal concentrations of fluoride in human blood</i> |                                                                                                    |                               |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| ppm F                                                   | Comment                                                                                            | Reference                     |
| 2.55- 3.12                                              | Adults                                                                                             | AOATE et al. (1949)           |
| 2.17-3.48                                               | Children                                                                                           |                               |
| 2.77                                                    | Water supplies contained 0.07 and 0.18 ppm F                                                       | BOWLER et al. (1947)          |
| 0.04-0.36; av. 0.18                                     | Non-pregnant women; 0.55 ppm F in drinking water                                                   | GRADALIA et al. (1961a)       |
| 0.02- 0.21; av. 0.09                                    | Pregnant women; 0.55 ppm F in water                                                                |                               |
| 0.03-0.25; av. 0.11                                     | Cord blood of above pregnant women                                                                 |                               |
| 0.40-0.68                                               | —                                                                                                  | GETTLER and ELLERBROOK (1939) |
| 0.17-0.39                                               | Pregnant women; cord (fetal) blood contained 0.24-0.32 ppm F                                       | HELD (1952)                   |
| 0.23-0.36                                               | Normal hospital diet; 0.092-0.098 ppm F in water. Milk of these mothers contained 0.08-0.147 ppm F |                               |
| 0.19- 0.24                                              | Pregnant women                                                                                     | HELD (1954)                   |
| 10-18                                                   | —                                                                                                  | MATUURA et al. (1955)         |
| 0.14 plasma                                             | 0.15 ppm F in water supply                                                                         | SINGER and ARMSTRONG (1960)   |
| 0.15 plasma                                             | 1.1 ppm F in water supply                                                                          |                               |
| 0.19 plasma                                             | As above                                                                                           |                               |
| 0.16 plasma                                             | 2.5 ppm F in water supply                                                                          |                               |
| 0.26 plasma                                             | 5.4 ppm F in water supply                                                                          |                               |
| 0-0.09; av. 0.014                                       | Water supply contained 0.06 ppm F                                                                  | SMITH et al. (1950)           |
| 0-0.09; av. 0.04                                        | Water supply contained 1 ppm F                                                                     |                               |
| 1.36                                                    | Water supply contained 1 ppm F. Urine of these persons contained 1.02 ppm F                        | YUDKIN et al. (1954)          |
| 0.78                                                    | Drinking water and urine contained 0.1 and 0.30 ppm F, resp.                                       |                               |
| 1.70                                                    | Water supply contained 1 ppm F. Nephritic patients whose urine contained 0.04 ppm F                |                               |
| 0.77                                                    | Water supply contained 0.1 ppm F. Nephritis whose urine contained 0.32 ppm F                       |                               |

Tab. 2A

Normal concentrations of fluoride in human dry, fat-free organs from 59 autopsies. Parts per million of fluoride, range and mean<sup>1</sup>  
(CALL and GREENWOOD, 1958)

| Age, Yrs. | Brain                | Thyroid              | Heart                 | Aorta                 | Lung                  | Liver                | Spleen                  | Pancreas            | Kidney               |
|-----------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|----------------------|
| 0-9       | —                    | —                    | 0.4<br>0.4 (1)        | 0.8<br>0.8 (1)        | 1.2<br>1.2 (1)        | 0.2<br>0.2 (1)       | 1.3<br>1.3 (1)          | —                   | —                    |
| 10-19     | —                    | 5.0<br>5.0 (1)       | 0.6<br>0.6 (1)        | 0.7<br>0.7 (1)        | 0.6<br>0.6 (1)        | 0.4<br>0.4 (1)       | 1.5<br>1.5 (1)          | —                   | 0.6<br>0.6 (1)       |
| 20-29     | —                    | 1.6-8.1<br>4.85 (2)  | 1.7-5.7<br>3.35 (4)   | 3.5-15.1<br>10.15 (4) | 1.0-6.7<br>4.22 (4)   | 0.8-5.6<br>2.25 (4)  | 0.9-5.5 (3)<br>3.47 (3) | 1.1-4.1<br>2.30 (4) | 1.6-7.2<br>3.97 (4)  |
| 30-39     | —                    | 5.0-11.8<br>8.40 (2) | 0.8-21.3<br>11.05 (2) | 10.9-21.2<br>16.1 (2) | 6.0<br>6.0 (1)        | 0.9-23.0<br>12.0 (2) | 1.4-10.2<br>5.80 (2)    | 3.4<br>3.4 (1)      | 9.0-38.0<br>23.5 (2) |
| 40-49     | 0.4-3.0<br>2.0 (3)   | 0.6-12.0<br>5.78 (6) | 0.5-3.4<br>1.87 (6)   | 2.1-21.1<br>7.92 (6)  | 1.3-8.5<br>3.47 (6)   | 0.1-1.3<br>0.77 (6)  | 0.3-2.1<br>1.20 (6)     | 1.0<br>1.0 (1)      | 1.1-10.0<br>3.43 (7) |
| 50-59     | 0.4-2.7<br>1.57 (9)  | 1.8-11.0<br>4.01 (8) | 0.4-2.8<br>1.44 (9)   | 1.0-15.6<br>6.42 (9)  | 1.1-4.2<br>2.73 (10)  | 0.3-7.7<br>2.09 (10) | 0.5-4.0<br>1.89 (10)    | 1.0-2.9<br>1.97 (3) | 0.7-6.6<br>2.91 (9)  |
| 60-69     | 0.2-3.0<br>1.52 (5)  | 0.5-13.0<br>4.60 (8) | 0.5-12.0<br>2.29 (10) | 0.3-17.0<br>6.76 (9)  | 0.8-7.9<br>4.42 (11)  | 0.4-4.0<br>1.43 (10) | 0.5-5.1<br>1.84 (10)    | 0.2-1.0<br>1.52 (5) | 0.6-7.0<br>3.02 (10) |
| 70-79     | 0.7-3.0<br>3.17 (6)  | 2.0-30.0<br>8.47 (9) | 0.5-4.0<br>1.61 (13)  | 0.6-125.5<br>50.3 (9) | 1.2-17.0<br>4.24 (14) | 0.4-8.6<br>1.78 (14) | 0.5-5.0<br>1.82 (13)    | 0.9-8.2<br>2.33 (7) | 1.1-8.5<br>2.89 (14) |
| 80-89     | 0.9-12.0<br>3.98 (5) | 0.7-15.0<br>6.01 (8) | 0.8-13.0<br>3.15 (8)  | 11.5-57.0<br>24.8 (5) | 0.8-11.0<br>4.19 (8)  | 0.2-3.1<br>1.10 (8)  | 0.4-8.6<br>2.64 (5)     | 3.5<br>3.5 (1)      | 1.5-8.8<br>3.30 (7)  |

<sup>1</sup> Numbers in parentheses refer to number of samples analyzed.

Table 22

Normal concentrations of fluoride in human dry, tal-free bone from 59 autopsies. Parts per million of fluoride, range and mean<sup>1</sup>  
(CALL and GREENWOOD, 1958)

| Age, yrs. | Cervicium          |                    | Sternum             |                     | Rib                 |                     | Iliac crest        |                     | Vertebra        |                    |
|-----------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|-----------------|--------------------|
|           | male               | female             | male                | female              | male                | female              | male               | female              | male            | female             |
| 0-9       | -                  | 190<br>190 (1)     | -                   | -                   | -                   | 230<br>230 (1)      | -                  | -                   | 90<br>90 (1)    | 230<br>230 (1)     |
| 10-19     | -                  | -                  | 90<br>90 (1)        | -                   | 90<br>90 (1)        | -                   | 60<br>60 (1)       | -                   | -               | -                  |
| 20-29     | 900<br>200 (1)     | -                  | 200-360<br>293 (3)  | 340<br>340 (1)      | 170-300<br>235 (2)  | 120<br>120 (1)      | 200<br>200 (1)     | 270<br>270 (1)      | 320-360<br>340  | 150<br>150 (1)     |
| 30-39     | -                  | -                  | 280<br>280          | 490<br>490 (1)      | 140-240<br>190 (2)  | 450<br>450 (1)      | -                  | 460<br>460 (1)      | 250-260<br>255  | 340<br>340 (1)     |
| 40-49     | 430<br>430 (1)     | 360-960<br>575 (4) | 220-690<br>470 (4)  | 350-500<br>403 (3)  | 220-600<br>400 (4)  | 200-770<br>445 (4)  | 200-630<br>440 (4) | 300-480<br>327 (3)  | 300-740<br>497  | 300-650<br>450 (4) |
| 50-59     | 550-800<br>643 (4) | 220-420<br>296 (5) | 250-850<br>584 (5)  | 240-390<br>312 (5)  | 320-900<br>538 (5)  | 180-320<br>256 (5)  | 550-600<br>575 (2) | 300-340<br>258 (5)  | 370-740<br>550  | 220-480<br>333 (5) |
| 60-69     | 340-500<br>420 (2) | 500-640<br>570 (2) | 240-1370<br>519 (7) | 330-730<br>523 (4)  | 200-1190<br>466 (7) | 330-610<br>430 (4)  | 250-470<br>316 (5) | 330-570<br>470 (4)  | 250-1550<br>690 | 330-700<br>525 (4) |
| 70-79     | 270-600<br>407 (3) | 240-720<br>438 (4) | 230-730<br>414 (5)  | 360-1080<br>846 (7) | 260-730<br>405 (6)  | 300-1440<br>696 (8) | 260-560<br>374 (5) | 350-1160<br>624 (5) | 240-790<br>392  | 350-910<br>671 (8) |
| 80-89     | 530-840<br>615 (4) | 440-600<br>507 (3) | 530-880<br>635 (4)  | 320-690<br>513 (3)  | 400-580<br>508 (4)  | 460-610<br>537 (3)  | 420-700<br>570 (4) | 560-590<br>575 (2)  | 470-620<br>575  | 300-760<br>523 (5) |

<sup>1</sup> Numbers in parentheses refer to number of samples analyzed.

Tab. 23

*Fluoride content of ash of human  
Cadavers<sup>1</sup> (SMITH and GARDNER, 1963)*

| Age,<br>yrs. | Sex | Total Ash<br>wt., kg | ppm F<br>in Ash | Total F<br>g |
|--------------|-----|----------------------|-----------------|--------------|
| fetal        | --- | ---                  | 140             | ---          |
| fetal        | --- | ---                  | 29              | ---          |
| 36           | M   | 2.48                 | 918             | 2.27         |
| 48           | M   | 4.41                 | 744             | 3.28         |
| 54           | M   | 2.50                 | 639             | 1.63         |
| 55           | M   | 2.50                 | 1480            | 3.70         |
| 57           | M   | 2.10                 | 2270            | 4.76         |
| 60           | M   | 2.50                 | 550             | 1.37         |
| 65           | M   | 3.35                 | 828             | 2.78         |
| 66           | M   | 1.97                 | 1006            | 1.98         |
| 68           | M   | 2.50                 | 1020            | 2.55         |
| 74           | M   | 2.26                 | 1485            | 3.36         |
| 74           | M   | 2.31                 | 717             | 1.66         |
| 75           | M   | 2.00                 | 1187            | 2.39         |
| 76           | M   | 2.00                 | 1144            | 2.29         |
| 77           | M   | 1.70                 | 2145            | 3.65         |
| 77           | F   | 0.79                 | 933             | 0.74         |
| 81           | M   | 1.57                 | 988             | 1.55         |
| 82           | M   | 2.58                 | 1494            | 3.86         |
| 83           | M   | 2.20                 | 1506            | 3.31         |
| 85           | F   | 1.50                 | 567             | 0.85         |
| 85           | M   | 2.57                 | 1288            | 3.31         |

<sup>1</sup> The bodies had been used for instruction purposes; samples of the ash were made available through the kindness of Dr. C. E. TONY, Dept. of Anatomy, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, N. Y.

Tab. 24

Fluorgehalt von Organen nicht Vergifteter

|        | ( in mg/100g ) |      |     | Mittelwert |
|--------|----------------|------|-----|------------|
| Leber  | 1,64           | 1,9  | 2,4 | 1,98       |
| Gehirn |                | 0,78 | 2,0 | 1,39       |
| Herz   | 1,12           | 1,36 | 1,6 | 1,36       |
| Blut   | 1,6            | 0,6  | 0,3 | 0,8        |
| Nieren | 3,2            | 1,4  | 1,8 | 2,1        |

nach Hauck

Kein Gewebe außer der Aorta zeigt hohe Fluorkonzentrationen. Die höhere Konzentration in der Aorta überrascht nicht, da die Bereitschaft zur Kalzifikation in diesem Gewebe groß ist.

Die Fluorkonzentrationen in trockenen, fettfreien Knochen, wie sie Call und Greenwood fanden, sind in Tabelle 22 zusammengefaßt.

Smith und Gardner haben 1963 den Fluorgehalt (Tabelle 23 ) der Asche von menschlichen Leichen gemessen, bei Fluorkonzentration in Wasser von ca. 0,1 ppm . Untersuchungen von Hauck von Fluorgehalten in den verschiedenen Organen enthält die Tabelle 24.

#### Fluorgehalt im menschlichem Organismus.

2. nach akuter Vergiftung durch anorganische Fluorverbindungen sind in den folgenden Tabellen aufgeführt.

Die Werte stammen von Hauck, Pribilla und Knittel, die mit der Ringofen bzw. Destillationsmethode bestimmt wurden. Tabelle 25 berichtet über Fluorwerte bei akuten Intoxikationen mit Kieselfluorwasserstoffsäure, Pribilla 1968 in verschiedenen Organen fand. Die Versuchsergebnisse von Knittel stehen in Tabelle 26. Die Werte wurden quantitativ ermittelt. Bereits in

Tab. 25

Fluorgehalt bei akuten Intoxikationen in mg % (nach FRIBILLA 1968)

| Alter/<br>Geschlecht | Mittel/<br>Dosis                                       | Zeit bis<br>z. Exitus | Serum-Ca.<br>in mg % | Magen  | Erbrochenes | Dünndarm | Leber | Gehirn | Muskel | Blut | Nieren | Stuhl |
|----------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|--------|-------------|----------|-------|--------|--------|------|--------|-------|
| 42<br>F              | 37,6 % F<br>0,16 l = 60 g<br>MgSiF <sub>6</sub> 41 g F | Ca. 2 h               | 13,3                 | --     | --          | 13,43    | --    | --     | 4,97   | --   | --     | --    |
| 28<br>M              | Olafirn<br>(Zn-Al-Mg-Pb-<br>Fluorsilikat)              | Ca. 2 h               | 6,6                  | 118,15 | --          | 28,25    | 2,39  | 0,27   | 1,5    | --   | 2,7    | --    |
| 37                   | Mg Fluor-<br>silikat, 3 %<br>ZnF Menge ?               | 3 h                   | --                   | 1,25   | 800         | 1,89     | 0,76  | 0,18   | 0,44   | 0,46 | 0,85   | 13    |
| 67<br>M              | Kieselfluor-<br>wasserstoff-<br>säure (13 %)           | 15 Min.               | --                   | +      | --          | +        | --    | --     | --     | --   | --     | --    |

Tab. 26

nach Knittel

Fluorgehalt in menschlichen Organen bei einer akuten Intoxikation in mg %  
(eigene Beobachtung)

|                   | Leber | Niere | Magenwand | Herz | Lunge | Dünndarmwand | Gehirn |
|-------------------|-------|-------|-----------|------|-------|--------------|--------|
| obere<br>Probe    | 4,63  | 3,84  |           | 5,97 | 0,139 |              | 0,199  |
| mittlere<br>Probe | 5,29  | 3,98  |           | 7,97 | 0,199 |              | 0,318  |
| Fäkalis-<br>saft  | 6,65  | 4,63  |           | 7,97 | 0,264 |              | 0,796  |
| im<br>Mittel      | 5,52  | 4,63  | 3,19      | 7,30 | 0,201 | 4,12         | 0,438  |

In Tab. 27 sind die Werte beschrieben, die Hauck von den verschiedenen Organen zusammenstellte.

Tab. 27

Fluorgehalte von Organen akut Vergifteter  
( in mg/100g )

|          |       |        |      |                    |                    |      | Mittelwert + |
|----------|-------|--------|------|--------------------|--------------------|------|--------------|
| Magen    | -     | 118,15 | 1,25 | 3,19 <sup>1)</sup> | 60,- <sup>4)</sup> | -    | 40,86        |
| Dünndarm | 13,43 | 28,25  | 1,89 | 4,12 <sup>2)</sup> | 8,8                | 3,8  | 10,05        |
| Leber    | -     | 2,39   | 0,76 | 5,52               | 8                  | 1,86 | 3,7          |
| Gehirn   | -     | 0,27   | 0,18 | 0,438              | 6,4                | 2,0  | 1,86         |
| Muskel   | 4,97  | 1,5    | 0,44 | 7,30 <sup>3)</sup> | 2,7 <sup>3)</sup>  | -    | 3,38         |
| Blut     | -     | -      | 0,46 | -                  | 1,6                | 0,72 | 0,93         |
| Nieren   | -     | -      | 0,85 | -                  | 5,28               | 1,88 | 2,66         |

+ ) ohne 4 )

|                      |          |     |         |              |             |          |
|----------------------|----------|-----|---------|--------------|-------------|----------|
| Überlebenszeit       | 2 h      | 2 h | 3 h     | 13 h         | ?           | 1 h      |
| Untersuchungsmethode |          |     |         | Destillation |             | Ringofen |
| Autoren              | Pribilla |     | Knittel |              | Hauck u. T. |          |

1) Magenwand

2) Dünndarmwand

3) Herz

4) Mageninhalt

Fäulnis übergegangene Organe wurden zur Vermeidung einer Entmischung und einer unterschiedlichen Konzentration des Fluors aufgeteilt. Eine Probe wurde von einem oberen, und einem mittleren Bereich des Organes und vom Fäulnisst saft entnommen.

Dabei stellt sich ein Mittelwert dieser 3 Autoren

|               |       |        |      |
|---------------|-------|--------|------|
| heraus: Magen | 40,86 | Muskel | 3,38 |
| Dünndarm      | 10,05 | Blut   | 0,93 |
| Leber         | 3,7   | Niere  | 2,66 |
| Gehirn        | 1,86  |        |      |

nach Hauck

#### Fluorgehalt im menschlichem Organismus:

3. nach chronischer Vergiftung: bei Konzentrationen von Fluor von einer täglichen Menge von 20 - 80 mg, die in einem Zeitraum von 10-20 Jahren eingenommen werden, resultiert eine schwere Fluorose mit Lähmungen. Roholm ermittelte den Fluorgehalt der Knochenasche mit maximal 13,1%. Weiter stellte er fest, daß unter Rücksichtnahme auf das vermehrte Gewicht das Knochensystem bis zu 60mal die normale Menge Fluor enthält. Die Zahnasche enthielt durchschnittlich 2,5% Fluor, das heißt etwa die 10fache Menge. In den Lungen war der Fluorgehalt erhöht, in den anderen Organen jedoch kaum, wie die nachfolgende Tabelle darstellt. Bei einem Chinesen wurde

ein Knochenaschengehalt von 1,5 -2,6% Fluor errechnet, bei der Probe eines Zahnes zeigte sich 3,97% Fluor, eine größere Menge, wie in reinem Fluorapatit.

Fluorgehalte von Organen chronisch Vergifteter  
durch anorg. Fluorverbindungen.

|       | mg Fluor in 100 g<br>Trockensubstanz | Mittelwerte |
|-------|--------------------------------------|-------------|
| Magen | 1,2/ 1,6                             | 1,4         |
| Leber | 0,44 / 0,32                          | 0,38        |
| Niere | 3,4 / 2,3                            | 2,85        |
| Milz  | 0,67 / 0,66                          | 0,66        |
| Lunge | 79,2 / 10,8                          | 45          |
| Herz  | 0,70 / 0,53                          | 0,61        |

mg Fluor in 1 g Asche

|               |            |
|---------------|------------|
| Sternum       | 10,9 / 9,9 |
| Costa         | 11,2 / 9,9 |
| Lendenwirbel  | 13,1 / 9,3 |
| Femur, Corpus | 7,6 / 7,9  |

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| Serumkalzium | 10 - 12,3 mg %         |
| Knochenasche | 0,69 - 0,75 % - 13,1 % |
| Knochenasche | 1,5 - 2,6 %            |
| Zahn         | 3,97 % ?               |

nach Roholm

### Fluorbestimmungen:

Bei den unterschiedlichen Werten der verschiedenen Autoren muß man berücksichtigen, daß jeder die Fluorbestimmungen unterschiedlich ausführte. In diesem Kapitel sollen nun kurz verschiedene neue Methoden in Bezug auf die Untersuchung von Fluorgehalten erläutert werden.

Balzao und Weiß wiesen (1957) das Fluorion nach dem Prinzip der Ausgleichsreaktion der verschiedensten Metallfarblacke durch Fluorverbindungen nach. Dabei kommt es auf die Erkennung der Farbschwächung des betreffenden Farblackes an. Metallfarbverbindungen des Aluminiums finden die meiste Verwendung, weil dieses bei Anwesenheit von Fluor von Natriumionen die stabilsten Fluorkomplexe bilden. Für die Aluminiumlackbildung eignen sich besonders Farbstoffe des Triphenylmethans.

Hall ermittelte den Fluorgehalt nach der Veraschung durch die Reaktion der Fluorwasserstoffsäure mit Kalzium.

Banks und Mitarbeiter bestimmten Fluor nach der Präzipitation als Kalziumfluorid durch Titration. (1966)

Pal ness und Mitarbeiter bestimmten den Gehalt an Fluor mit einer potentiometrischen Methode.

Hauck und Tera i bestimmten 1968 den Fluorgehalt mit der Ringofenmethode. Wie bei anderen Methoden, müssen erst die Störstoffe abgetrennt werden, insbesondere Phosphat und andere Komplexbildner, die zu einer Spaltung des Metallfarblackes führen. Nach der trockenen Veraschung unter Zusatz von Natriumkarbonat werden die organischen Komplexbildner zerstört. Die Asche löst man in salzsäurehaltigem Wasser auf, und kann somit Phosphat ausfällen, ohne Verluste an Fluor. Die Ringofenmethode gestattet die Konzentrierung von Substanzen in Form scharf ausgebildeter definitiver Ringe. Durch einen Vergleich dieser Ringe mit sogenannten Standardringen läßt sich so die Konzentration abschätzen und so eine halbquantitative Analyse durchführen.

Wegen dieser unterschiedlichen Fluorbestimmung und der daraus sich ergebenden verschiedenen Mengenangaben, werden die nach den neueren Erkenntnissen von Hauck und Tera i bestimmten Angaben zugrunde gelegt.

Dieses Kapitel behandelt die Monofluorverbindungen, insbesondere die Fluorzitronensäure. Fluorkohlenwasserstoffe, wie Frigen, Halotan, Freon und Teflon werden hier nicht behandelt, da diese Verbindungen nicht wie die Fluorfettsäuren, insbesondere Fluoressigsäure in den Stoffwechsel eingebaut werden. Die sehr viel höhere Toxizität dieser Fluorfettsäuren findet ihre Erklärung in der Biochemie dadurch, daß Fluoressigsäure in den Zitronensäurecyklus eingreift.

Fluoressigsäure fand man in der Natur in den verschiedenen Arten der Dichapetalum als Fluoracetat im pH des Zellsaftes, weiterhin in der Acacia Georgine (Gidyea).

#### Die Biochemie.

Dixon und Needham versuchten 1940 - 41 herauszufinden, ob Fluoracetat einen Effekt auf Enzyme hat, bis sich 1947 herausstellte, daß Fluoracetat keine Wirkung auf isolierte Enzyme oder solche, die in Mitochondrien gebildet werden, hatte (Bartlett und Barron 1947).

Martius zeigte 1949 in Experimenten mit Tieren, daß isoliertes Herzgewebe im Zitronensäurestadium blockiert wurde. 1949 fanden Buffa und Peters, daß dieser

Effekt auf den Metabolismus des Citrates auch in vivo vorkommt. Man fand ein langsames Ansteigen der Citratkonzentration 1 oder 2 Stunden nach der Dosis in den verschiedenen Organen des Körpers. Lindenbaum beobachtete 1951 einen schnellen Anstieg von Citrat in den ersten Stunden, gefolgt von einem langsamen Ansteigen bis zu einem Maximum nach 4 Stunden, danach Senkung des Citratspiegels zum normalen Zustand in den nächsten 24 Stunden. Den Anstieg der Citrate stellten Libegu, Peters und Martius unabhängig voneinander fest. Sie beobachteten, daß eine Synthese mit einigen Fluorverbindungen durch Fluoracetat über den Zitronensäurecyklus stattfand. Eine Prüfung dieser Annahme verlangte die Isolation der unbekannten Fluorinhibitorsubstanz, die aus Fluoracetat gebildet wird (Fig.29). Diese erhielt man schließlich aus Nierenteilchen, die mit Fluoracetat versetzt waren. Sie stellte sich als Fluorcitrat heraus. Das "kondensierende Enzym", das verantwortlich für die Verbindung des Acetyl CoA mit Oxalacetat ist, unterschied sich zwischen Acetat und Fluoracetat.



Das letztere wurde zu Fluorcitrat durch die Kombination mit Oxalacetat im Zitronensäurecyklus synthetisiert. Nach der Bildung wirkt es wie ein blockierendes Agens. Peters 1952 bezeichnete diesen Prozess als "Letalsynthese" (Figur 30). Dies ist das Gegenteil der sogenannten protectiven Synthese, bei welcher eine Synthese im Körper eine Entgiftung eines Fremdmoleküls herbeiführt. In Tierversuchen wurde bewiesen, daß Fluorcitrat die hauptsächlichste aktive Hemmsubstanz ist, die in wenigen Minuten Krämpfe und den Tod herbeiführen kann. In Fig. 31 wird die Wirkung der intraperitonealen Injektion von Fluoracetat und Fluorcitrat verglichen, woraus ersichtlich ist, daß Fluorocitrat einen weit größeren Effekt auf die Citratakkumulation des Lebergewebes hat, als Fluoroacetat.

#### Die biochemische Störung.

Theoretisch gibt es einige Möglichkeiten, durch die eine biochemische Störung durch die letale Synthese von Fluorcitrat ausgelöst werden kann.

1. Irgendeine Störung entlang der enzymatischen Kette in dem Zitronensäurecyklus könnte die Reaktionen im Stadium der Aконitase zurückdrängen.
2. Es könnte ein direkter Effekt auf die Isocitratdehydrogenase sein oder

Fig. 30

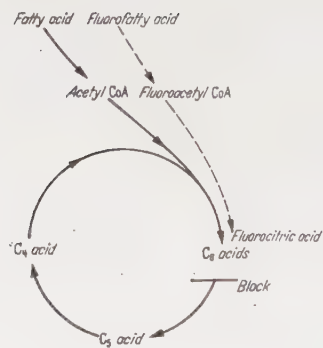


Fig. 6. Diagram illustrating the course of lethal synthesis of fluorocitrate via the citric acid cycle

Tab. 31

**Table 4.** *Effect of intraperitoneal injections of fluoroacetate and of fluorocitrate (synthetic) on the accumulation of citrate in male rats; animals sacrificed 2 hrs. after dosing. Data of GAL, PETERS and WAKELIN (1956)*

| Tissue                   | Fluoroacetate<br>dose 5 mg/kg | Fluorocitrate |               |
|--------------------------|-------------------------------|---------------|---------------|
|                          |                               | dose 20 mg/kg | dose 80 mg/kg |
| Brain . . . . .          | 178                           | 151           | 364           |
| Heart . . . . .          | 798                           | 108           | 365           |
| Kidney . . . . .         | 1020                          | 1230          | 3060          |
| Liver . . . . .          | 33.5                          | 812           | 1720          |
| Spleen . . . . .         | 596                           | 510           | 635           |
| No. of animals . . . . . | (2)                           | (4)           | (4)           |
| Convulsions . . . . .    | +                             | None          | +             |

Av. wt. of rats  $50 \pm 5$  g. Results expressed as  $\mu\text{g}$  of citrate/g of wet tissue. Normal values are for brain  $20 \pm 6$ , kidney  $29 \pm 13$  and liver  $3.5 \pm 0.4$  mg/kg.  
Note the difference between fluoroacetate and fluorocitrate.

3. ein direkter Effekt auf die Enzymakonitase,

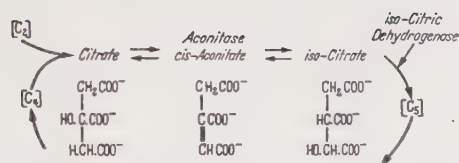
Obwohl 1. nicht ausgeschlossen werden kann, gibt es mehrere Argumente dagegen. Auch konnte durch Versuche die 2. Möglichkeit ausgeschlossen werden, so daß sich das Augenmerk auf die 3. Möglichkeit, nämlich die direkte Hemmung der Akonitase (Tab. 32) richtet.

3. a) Die Hemmung aller 3 Stadien bei einer Reaktion der Akonitase wurde in einer Arbeit von Morrison bestätigt. Akonitase hat eine spezifische Bindungskraft für das Eisenion. Es verliert seine Eisen ++ Ionen, wenn es gereinigt ist. Dieses Enzym kann dann reaktiviert werden durch die Behandlung mit Eisen ++ und einem reduzierenden Agens, besonders Cystein.

Im Zustand der hohen Aktivität wird das reaktivierte Enzym durch Fluorocitrat bei allen Reaktionen geblockt. Später wurde festgestellt, daß das Enzym in einem Zustand von geringer Reinheit wesentlich empfindlicher für Fluorocitrat ist.

Morrison und Peters fanden 1954 heraus, daß synthetisches Fluorocitrat toxischer als biosynthetisches ist. Das enzymatische Fluorocitrat ist nur wenig dazu befähigt, die Akonitase in Nierenmitochondrien zu hemmen, aber es hat mehr Hemmwirkung, als das chemisch synthetisierte Fluorocitrat.

Tab. 32



The reactions of the tricarboxylic acid cycle effected by the enzymes aconitase and isocitric dehydrogenase. At equilibrium about 90 % is citrate. From PETERS (1963)

Es wurde festgestellt, daß die Hemmungen bei Konzentrationen von  $10^{-4}$  M Fluorocitrat beginnen, während die lösliche Aконитase, wie Peters 1961 berichtete, für Hemmungen empfindlich ist für weniger als  $10^{-8}$  M.

3.b) Fluoracetataktivierung. Die Reaktionen, die zu Fluorocitrat führen, geschehen durch Fluoracetyl S CoA; die Bildung von Fluorocitrat zeigt aber nur, daß Fluoracetyl S CoA gebildet wurde. Dies entsteht entweder aus einer kurzen Fettsäurekette oder durch den Abbau einer langkettigen Fettsäure.

Betrachtet man die Umkehrung von Fluoracetat selbst zu Fluoroacetyl S Co A, denkt man an eine spezielle Aktivierung. Das Zentrum, das Fluoracetat aktiviert, scheint nicht das gleiche zu sein, wie das, welches Acetat aktiviert. Einige Autoren zeigten, daß Acetat in Nierenhomogenat in  $1/20$  molarer Konzentration die Synthese von Fluorocitrat in vitro hemmt. Es muß daher einige aktivierende Enzyme geben, die auf Fluoracetat und Acetat wirken. Die hauptsächliche toxische Reaktion bei Tieren scheint die Umwandlung von Monofluorverbindungen zu Fluoracetyl S CoA zu sein und die folgende Bildung von Fluorocitrat auf dem Weg des kondensierenden Enzyms.

Diese Reaktion kann man in 2 Wegen darstellen. Beide führen zu einem Block der Aконитase mit der folgenden Akkumulation des Citrats. Beide kann man verwenden,

um zu testen, ob ein Metabolit in den Citratcyklus eintritt oder ob er im Lauf seines Metabolismus durch das Stadium des Fluoracetyl S CoA geht.

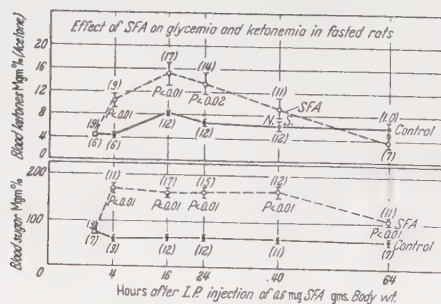
Daraus kann man erkennen, warum es keinen Block bei einer oxidativen Phosphorylierung gibt, bis dies in irgendeiner Weise in die Enzymakontase einbezogen wird.

#### Wirkungen auf Ketone und Glucosemetabolismus.

Betrachtet man ein Lebewesen im ganzen, muß man nicht nur die Akkumulation von Fluorocitrat in den einzelnen Organen berücksichtigen, sondern auch die mehr komplexen Wirkungen, die von den Veränderungen im Kreislauf abhängen und die begleitenden Effekte der Wirkungen auf die endokrinen Drüsen. Die Ketonurie wuchs durch Fluoracetat an, es erhöht die Menge von Blutzucker in vivo.

Engel und andere zeigten, wie weitreichend die biochemischen Störungen bei einem einzigen Enzym sind, in diesem Fall der Akontase. (Fig. 33). Diese Figur zeigt die Wirkung auf den Blutgehalt von Glucose und Blutaceton nach der Injektion von 6 mg/kg Natriumfluoroacetat in Ratten. Sie nannten diese Glykemia SFA - Diabetes. Der Anstieg von Ketonkörpern nahm rasch zu. Die Glykemia trat nach 3 Stunden auf und dauerte 64 Stunden. Auch stellte man ein Anwachsen

Fig. 33



Glycemia and ketonemia following intraperitoneal injection of 0.6 mg sodium fluoroacetate/100 g in fasted rats. From COLN et al. (1955)

der Laktatkonzentration im Blut fest.

Auch Annison stellte bei Versuchen mit Tieren, denen Fluoracetat verabreicht wurde ein Ansteigen in der Konzentration von Glucose und Laktat im Blut fest.

#### Wirkungen auf die Niere in vivo.

Bei einer direkten Injektion von Fluorocitrat in einer tödlichen Dosis sind bei Tieren große Veränderungen in der Niere zu beobachten. Bei einer sehr hohen tödlichen Dosis ist das Epithel der Approximaltubuli abgezogen und fließt in Form von Schuppen in den Urin.

#### Wirkungen auf isoliertes Muskelgewebe.

Drei Gruppen von Autoren (Furgott, Schorr 1946, Farah 1950 und andere, Week und Chenoweth 1949) stellten fest, daß spontane Kontraktionen der Muskelfasern durch Fluoracetat in Gegenwart von Acetatpyrowat und Oxalacetat aufgehoben wurden. Anders als bei Spontankontraktionen werden diese Kontraktionen durch die Bildung von Fluorocitrat und seiner Wirkung auf den Energievorrat erklärt. Die spontanen Kontraktionen in Glucoselösungen betreffen Reaktionen, die mit dem Pentosephosphatcyklus verknüpft sind.

Clarke und Riker stellten 1950 bei Froschmuskeln fest, die 2 Stunden in 0,001 M Fluoroacetat standen, daß sie weit weniger Laktat unter aerobischen Bedingungen bildeten, als die Kontrollmuskeln; ein Block in der Oxidation von Pyruvat ließ das Laktat ansteigen.

Wirkungen von Fluoroacetat auf Herz-Lungen-Präparationen des Hundes wurden von Farwaz 1956 studiert. Während der Citratgehalt des Muskels bis zum 20fachen anstieg, wurden keinerlei Spuren im Blut gefunden. Er stellte auch eine Erniedrigung der Menge von Kreatininphosphat fest.

#### Fluoroacetat und Krämpfe.

In Rattenversuchen wurde gezeigt, daß die Zuckungen nicht auf Fluoroacetat selbst zurückzuführen sind. Relativ hohe Dosen haben keinen Effekt, obwohl es am Anfang wegen Herzversagens zu einigen Erstickungskrämpfen kommt. Fluorocitrat dagegen ist sehr toxisch.

Hastings fand 1955 in Tierversuchen, daß nach einer geringen Dosis innerhalb von 10 Minuten leichte Zeichen von Exzitation auftraten, die nach Injektion von Kalcium ++ sofort reduziert wurden; bei schweren Krämpfen hatten weitere Gaben von Kalcium keinen Effekt.

Wenn man annimmt, daß die biochemische Störung eine Reaktion von Fluorocitrat auf Aконитase darstellt, steht man der Frage gegenüber, wie es zu einem erniedrigten Membranpotential kommt. Es gibt keine Information über die Lage der Aконитase in den Mitochondrien. Man kann sich vorstellen, daß die Blockierung des Citratcyklus eine tiefe Veränderung im Energiehaushalt verursacht, um die Zellreaktionen zu erhalten.

#### Fluoracetylcholin.

Immer wieder denkt man daran, daß die Krämpfe durch einen Block in dem Acetylcholin entstehen. Es gibt aber keinen Beweis für irgendeinen bedeutenden Effekt. Buffa und Peters versuchten, Veränderungen in Acetylcholin nach Gabe von Fluoracetat zu finden, jedoch fanden sie keine.

#### Enzymhemmung:

Cimasoni diskutiert 3 Möglichkeiten für die Enzymhemmung durch Ionen.

1. Das Fluor konkurriert mit einem Anion, möglicherweise Phosphat für eine Gruppe auf der aktiven Seite des Enzyms. Die Hemmung ist deshalb kompetitiv. Beispiel: die Hemmung von Succinyldehydrogenase durch Fluoride.

2. Das Fluorion bindet sich direkt an das Enzym-molekül nicht auf der aktiven Seite, deshalb verhindert es nicht die Bildung des ES-Komplexes. Dieser ES-Komplex ist nicht dissoziiert und die Reaktion ist deshalb gehemmt (nichtkompetitive Hemmung).

Beispiel: die Hemmung von 5Adenylsäuredeaminase in Abwesenheit von ATP.

3. Das Halogen bindet sich an das Enzym nur nachdem dieses sich entsprechenden Veränderungen unterzogen hat, verursacht durch das Substrat. Dieser ES-Komplex, der das Fluor trägt, bleibt nicht undissoziiert und die Reaktion ist deshalb gehemmt. (unkompet. Hemmung).

Beispiele: die Hemmung von Cholinesterase, Urenase, 5Adenylsäuredeaminase in der Anwesenheit von ATP.

Fig. 34

#### Abschließende Bemerkungen:

Soweit die Biochemie dieser Karbonfluorverbindungen interessiert, scheint es wenig Zweifel zu geben, daß die Haupttoxizität von der biochemischen Störung von der Akonitase herrührt, herbeigeführt durch die letale Synthese von Fluorocitrat aus Fluoroacetyl CoA und Oxalacetat. Andere Reaktionen finden in der Leber

Fig. 34

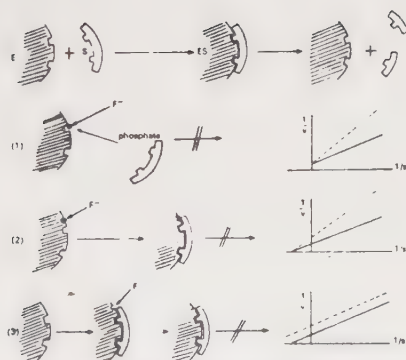


Fig. 8. Tentative, schematic representation of the three possible mechanisms by which enzymes can be inhibited by fluoride. For explanation see the text.

statt, die fluorlipide Substanzen bilden. Dies scheint aber nicht der Hauptweg der Vergiftung zu sein. Warum bei einigen Tieren die Hauptwirkung auf dem Nervensystem und bei anderen die Hauptwirkung auf dem Herzen liegt, ist noch unbekannt.

Es folgen einige Vergiftungsfälle durch Fluoracetat mit tödlichem Ausgang, berichtet von Pattison.

Diese Fälle geben die Hauptsymptome der Vergiftung wieder. Berichte von pathologischen oder mikroskopischen Untersuchungen wurden unterlassen, weil sie keine charakteristischen oder spezifischen Zeichen erkennen ließen.

#### Fall 1:

Ein 40jähriger Mann wurde bewußtlos ins Krankenhaus gebracht. Wie sich später herausstellte, hatte er wahrscheinlich Fluoracetat eingenommen. Als Symptome wurden festgestellt: Nystagmus bei beiden Augen, unregelmäßiger Herzrhythmus und Muskelspasmen. Nach Muskelspasmen der Extremitäten folgten epileptiforme Anfälle. Außerdem Schweißausbruch und Rötung des Gesichts. Nach Würgereizen erschwerte sich seine Atmung durch eine große mucöse Sekretion. Die Atmung verringerte sich allmählich, 17 Stunden nach seiner Einlieferung spürte man keinen Puls mehr, die Atmung hörte auf und er starb dann. Nach der Bestimmung des Fluorgehalts in den Organen und der Körperflüssigkeit stellte sich heraus, daß die Verteilung in der Leber, im Gehirn und in der Lunge relativ gleich war. Eine große Menge zeigte sich im Urin. Trotz Magenspülungen fand man dort ein relativ große Menge an Gift. Es ergab sich in den Organen und in der Körperflüssigkeit

eine Totalmenge von 465 mg Natriumfluoracetat.

Fall 2:

Ein 15 Jahre alter Knabe, der eine unbekannte Menge von "Compound 1080" getrunken hatte, bemerkte keine krankhaften Erscheinungen bis 2 Stunden nach der Einnahme. Während der nächsten halben Stunden spürte er Krämpfe und erbrach. Er wurde bewußtlos, 4 Stunden nach der Einnahme des Giftes bekam er epiletiforme Anfälle und wurde cyanotisch. Seine Haut war feucht und man konnte tonische und klonische Bewegungen von isolierten Muskelgruppen sehen. Die einzige Reaktion auf schmerzhaft Berührungen war ein Zucken der Muskeln. 7 Stunden nach der Einnahme verschlechterte sich plötzlich der Allgemeinzustand: Herzschlag 144, Puls 72 pro Minute. 30 Minuten später atmete er plötzlich mühsam und unregelmäßig, kurz danach starb er offenbar durch Herzstörungen.

Fall 3:

Dieser Fall ist von einigem Interesse, weil der Patient, ein 17 jähriger Junge, erst 5 Tage nach der Einnahme des Giftes starb, nachdem er eine Lösung von ungefähr 4 oz (115g) Natriumfluoracetat

in Wasser geschluckt hatte. Sofort danach erbrach er und hatte epigastrische Schmerzen, die 1 Stunde andauerten. Während der Magenspülung wurde er mehr und mehr unansprechbar und dann bewußtlos, 3 Stunden nach der Einnahme dieses Giftes bekam er starke Krämpfe, begleitet von einer Diarrhoe. Schmerzreize zeigten keine Reaktion. Es folgte ein Koma. Das Nagelbett und die Lippen zeigten Cyanose. Die Pupillen waren verengt, aber reagierten normal auf Licht, Ein EKG zu dieser Zeit zeigte eine leichte Achsenverschiebung. Verfrühte Ventrikelkontraktionen und diffuse myocardiale Abnormitäten. Der Patient erbrach dunkles braunes Material. Während er nächsten Stunden wurde er sehr unruhig und hatte wiederholt Anfälle von Karpopedalspasmus. Am Morgen des 2. Tages zeigte sich ein Pulmonal ödem. Dieses verschwand bei Behandlung, das Koma blieb. Die Pupillen waren eng und zeigten keine Reaktion auf Licht. Die Atmung war 40 pro Minute, Puls schwach, Pulsschlag bei 160. Während der folgenden 4 Stunden stieg die Pulsrate auf 180, der Blutdruck ging auf 85 mm Hg zurück. Es folgte einen weiterer Abfall des Blutdruckes. Die Temperatur stieg kontinuierlich an und er-

reichte ein Maximum von 104,6 Grad F. Am 5.Tag erhöhte sich die Menge der Tracheobronch alsekretion. Durch Absaugen verbesserte sich der Zustand des Patienten, ein Blutdruck von 100/60 mm Hg war wieder feststellbar, der Plus blieb bei 180 pro Minute und war sehr schwach. Später wurde die Tracheobronch alsekretion immer reichlicher und zäher. Ein weißes Sekretmaterial wurde von der unteren Trachea abgesaugt. Die Temperatur des Patienten stieg immer weiter an, am 6. Tag erreichte sie 108 Grad F. Die Atmung wurde jetzt äußerst mühsam und schnell, der Blutdruck war kaum meßbar und der Pulsschlag ebenfalls sehr groß. Kurze Zeit später starb der Patient.

Petersen beschreibt die Symptome der Vergiftung bei Tieren in Zyklen und jeder Zyklus schließt 3 Phasen ein:

1. Träge und apathisch 30-120 Minuten
2. Unruhig, gestörte Wahrnehmung ca. 30 Minuten
3. Krämpfe 2-4 Minuten

Nach 2-4 solcher Zyklen stirbt das Tier unter Krämpfen.

Einige Autoren machten das  $\text{F CH}_2 \text{ CO O}^-$  Anion für die Toxizität verantwortlich. Jede Verbindung, die durch Hydrolyse oder Oxydation es bilden konnte, war toxisch. Peters und Chenowett und andere haben Beweise dafür erbracht, daß Fluoressigsäure nach Umwandlung zu Fluorzitronensäure den Zitronensäurezyklus blockiert, indem sie das Enzym Akonitase hemmt. Sie stellten fest, daß der Tod aus dem Versagen der Energieversorgung resultiert, sodaß Zellfunktionen wie Permeabilität beeinträchtigt werden.

Jede Verbindung, die Fluoressigsäure durch einfache biochemische Prozesse bilden kann, ist toxisch.

Zusammenfassung:

A Symptome: 3 Fälle von akuter Vergiftung mit organischen Fluorverbindungen wurden ausgewertet. Alle 3 Opfer kamen zu Tode. Von den Krämpfen und Spasmen traten allgemeine Krämpfe, Muskelspasmen, epileptiforme Anfälle bei 2 Fällen auf.

Als Störungen im Verdauungstrakt beklagten die Patienten Diarrhoe, epigastrische Schmerzen, Würgereiz und Erbrechen.

Als hauptsächlichliche Kreislauf- und Atmungsstörungen sind Cyanose, Pulsveränderungen, Bewußtlosigkeit und Herzrhythmusstörungen zu nennen, die in jedem Fall beobachtet wurden.

B Organische Veränderungen: Berichte von pathologischen und mikroskopischen Untersuchungen wurden unterlassen, weil sie angeblich keine charakteristischen oder spezifischen Zeichen erkennen ließen.

In diesen 3 aufgeführten Fällen berichtete der Autor eine Einwirkungszeit bis zu 2 Stunden, eine Überlebenszeit von 15 Stunden, 17 Stunden und 5 Tagen. In einem Fall wurde eine tödliche Menge von 4 oz (115 g) festgestellt. Eine Totalmenge von 465 mg Natriumfluorid wurde im 1. Fall ausgerechnet, die sich auf die Organe und die Körperflüssigkeit bezieht.

In Tabelle 35 werden die Symptome aus den berichteten Fällen zusammengefaßt, in verschiedene Gruppen eingeteilt und ihre Häufigkeit ausgewertet. Eine %uale Aufteilung bei diesen wenigen Fällen ist etwas fraglich.

Fluorgehalte in den verschiedenen Organen bei Vergiftungen mit organischen Fluorverbindungen stehen nicht zur Verfügung.

Symptomatik bei akuter oraler Vergiftung mit org. Fluorverbindungen

Ausgewertete Fälle 3, davon Todesfälle 3

| A Symptome | Fälle<br>insges. | % |
|------------|------------------|---|
|------------|------------------|---|

### Krämpfe und Spasmen

|                       |   |    |
|-----------------------|---|----|
| Muskelspasmen         | 2 | 75 |
| epileptiforme Anfälle | 2 | 75 |
| Krämpfe allgemein     | 2 | 75 |
| Karpopedalspasmus     | 1 | 33 |
| Nystagmus             | 1 | 33 |

|                   |   |      |
|-------------------|---|------|
| <u>Fälle ges.</u> | 8 | >100 |
|-------------------|---|------|

### Verdauungstrakt

|                         |   |    |
|-------------------------|---|----|
| Diarrhoe                | 1 | 33 |
| epigastrische Schmerzen | 1 | 33 |
| Würgereiz               | 1 | 33 |
| Erbrechen               | 1 | 33 |

|                   |   |      |
|-------------------|---|------|
| <u>Fälle ges.</u> | 4 | >100 |
|-------------------|---|------|

### Kreislauf und Atmung

|                        |   |     |
|------------------------|---|-----|
| erhöhte Temperatur     | 1 | 33  |
| Dyspnoe                | 1 | 33  |
| Bewußtlosigkeit        | 3 | 100 |
| Pulsveränderungen      | 3 | 100 |
| Cyanose                | 3 | 100 |
| Koma                   | 1 | 33  |
| Blutdruckveränderungen | 1 | 33  |
| unregelmäßige Atmung   | 1 | 33  |
| Herzrythmusstörungen   | 3 | 100 |

|                   |    |      |
|-------------------|----|------|
| <u>Fälle ges.</u> | 17 | >100 |
|-------------------|----|------|

### B organische Veränderungen

keine Untersuchungen

In den folgenden Tabellen werden die Gehalte an Fluor in den einzelnen Organen, soweit in der Literatur Werte zu finden waren, zusammengefaßt.

Der Versuch, daraus Mittelwerte zu bekommen, scheitert hauptsächlich daran, daß, wie in dem Kapitel über Fluorbestimmung ausgeführt wurde, die einzelnen Autoren Werte angaben, die nach den verschiedensten Methoden ermittelt wurden.

Um einen Anhaltspunkt zu haben, werden deshalb bei Vergleichen mit Fluorgehalten, die von Hauck und Mitarbeiter gefundenen Werte zugrunde gelegt, die bei Organen Nichtvergifteter und bei Organen von akut Vergifteten mit anorganischen Fluorsubstanzen gefunden wurden.

Tabelle 36 und 37 zeigen die niedrigsten, bzw. höchsten in der Literatur gefundenen Werte; davon wurde ein Mittelwert errechnet, dieser wird soweit möglich Mittelwerten von Hauck und Mitarbeitern gegenüber gestellt.

## Fluorgehalt von Organen Nichtvergifteter in ppm Fluor.

|        | niedrigster<br>Wert | höchster<br>Wert | Mittelwert | MW<br>(Hau) |
|--------|---------------------|------------------|------------|-------------|
| Magen  | 2,9                 | 6,7              | 4,8        |             |
| Darm   | 2,0                 | 8,0              | 5,0        |             |
| Leber  | 0,10                | 23,0             | 4,30       | 1,98        |
| Gehirn | 0,00                | 12,0             | 3,097      | 1,39        |
| Herz   | 0,00                | 23,30            | 3,801      | 1,36        |
| Blut   | 0,30                | 1,6              | 0,83       | 0,8         |
| Niere  | 1,10                | 38,00            | 8,282      | 2,1         |

Autoren            Hauck,    Matuura, Gettler u. Ellerbrook, Call  
                      Hodge, Waldbott

Fluorgehalte von Organen akut Vergifteter durch  
anorg. Fluorverbindungen. ( in mg/% )

|              | niedrigster<br>Wert | höchster<br>Wert | Mittelwert | MW<br>(Hauck) |
|--------------|---------------------|------------------|------------|---------------|
| Magen        | 1,25                | 118,15           | 60,86      | 40,86         |
| Dünndarm     | 1,89                | 28,25            | 9,20       | 10,05         |
| Leber        | 0,76                | 8,0              | 3,86       | 3,7           |
| Gehirn       | 0,18                | 6,40             | 1,857      | 1,86          |
| Muskel       | 0,44                | 7,30             | 3,38       | 3,38          |
| Blut         | 0,46                | 1,60             | 0,926      | 0,93          |
| Nieren       | 0,85                | 5,28             | 3,068      | 2,66          |
| Erbrochenes  | 800                 | 800              | 800        |               |
| Stuhl        | 13                  | 13               | 13         |               |
| Serumkalcium | 6,60                | 13,30            | 9,95       |               |

Untersuchungsmethoden      teilw. Destillation, teilw. Ringofen  
Autoren                      Pribilla,      Knittel,      Hauck u. T.

Fluorgehalte von Organen chronisch Vergifteter  
durch anorg. Fluorverbindungen.

---

|       | mg Fluor in 100 g<br>Trockensubstanz | Mittelwerte |
|-------|--------------------------------------|-------------|
| Magen | 1,2 / 1,6                            | 1,4         |
| Leber | 0,44 / 0,32                          | 0,38        |
| Niere | 3,4 / 2,3                            | 2,85        |
| Milz  | 0,67 / 0,66                          | 0,66        |
| Lunge | 79,2 / 10,8                          | 45          |
| Herz  | 0,70 / 0,53                          | 0,61        |

|               | mg Fluor in 1 g Asche |
|---------------|-----------------------|
| Sternum       | 10,9 / 9,9            |
| Costa         | 11,2 / 9,9            |
| Lendenwirbel  | 13,1 / 9,3            |
| Femur, Corpus | 7,6 / 7,9             |

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| Serumkalzium | 10 - 12,3 mg %         |
| Knochenasche | 0,69 - 0,75 % - 13,1 % |
| Knochenasche | 1,5 - 2,6 %            |
| Zahn         | 3,97 % ?               |

nach Roholm

Fast man die Symptome, bzw. organischen Veränderungen aus den vorangegangenen Tabellen zusammen, so erhält man die Tabelle 39.

Hier sind die 3 Giftwege bei der akuten anorganischen Vergiftung, nämlich oral, Inhalation und cutan zusammengefaßt, ebenso die Applikationsmöglichkeiten bei der chronisch anorganischen Vergiftung, nämlich durch Inhalation und orale Einnahme.

Zu diesen 2 Tabellen wird noch die akute Vergiftung mit organischen Fluorsubstanzen in Beziehung gesetzt.

Vergleicht man die akut anorganische mit der akut organischen Vergiftung, so sind bei beiden Krämpfe und Spasmen in ihren verschiedenen Erscheinungsformen besonders auffällig.

Auch die Einwirkungs- u. Überlebenszeit sind miteinander zu vergleichen.

Vergleicht man die Symptome bei den Störungen im Verdauungstrakt, so treten bei akut organischen dieselben wie bei der akut anorganischen auf.

Dieselbe Beobachtung gilt auch bei Symptomen für Kreislauf und Atmung, sodaß man wegen der bestehenden Ähnlichkeit, bzw. Gleichheit der Symptome auf einen gemeinsamen Vergiftungsmechanismus schließen könnte.

## Vergleich zwischen der akut anorg. und der chron. anorg. u. der akut org. Vergiftung

|                                     | <u>akut anorg.</u> |      | <u>akut org.</u> |     | <u>chron. anorg.</u> |      |
|-------------------------------------|--------------------|------|------------------|-----|----------------------|------|
|                                     | Fälle              | %    | Fälle            | %   | Fälle                | %    |
| untersuchte Fälle                   | 777                |      |                  |     | untersuchte Fälle    | 1478 |
| 1. Krämpfe und Spasmen              | 430                | 55,3 | 3                | 100 | 105                  | 7,1  |
| 2. Störungen im Verdauungstrakt     | 1181               | 100  | 3                | 100 | 55                   | 3,7  |
| 3. Störungen in Kreislauf u. Atmung | 615                | 79,1 | 3                | 100 | 78                   | 5,2  |
| 4. allgemeine Störungen             | 699                | 89   |                  |     | 196                  | 13,2 |

1 121 1

B. Organische Veränderungen

|            |    |     |      |      |
|------------|----|-----|------|------|
| 1. Magen   | 8  | 1,0 | 51   | 3,4  |
| 2. Lunge   | 50 | 6,4 | -    | -    |
| 3. Leber   | 7  | 0,9 | 1    | 0,07 |
| 4. Niere   | 9  | 1,1 | 34   | 2,3  |
| 5. Herz    | 8  | 1,0 | 1    | 0,07 |
| 6. Blut    | 24 | 3,1 | 81   | 5,5  |
| 7. Knochen | -  | -   | 1042 | 70,5 |
| 8. Gefäße  | -  | -   | 1    | 0,07 |
| 9. Milz    | -  | -   | 1    | 0,07 |
| 10. Gehirn | 7  | 0,9 | -    | -    |

Vergleich der Fluorgehalte.

Da bei den 3 Fällen von akuter organischer Fluorvergiftung Untersuchungen von Gehalten von Fluor in Organen nicht zur Verfügung stehen, sollen hier die Gehalte Nichtvergifteter mit denen von akut Vergifteten, bzw. chronisch Vergifteten (mit anorg. Substanzen) verglichen werden. In Bezug auf die früher angeführten Tabellen, sollen hier die Mittelwerte von verschiedenen Organen gegenüber gestellt werden, wobei Extremwerte nicht berücksichtigt wurden. Erhöhte Fluorgehalte in einzelnen Organen wurden nicht regelmäßig gefunden und scheinen starken individuellen Schwankungen zu unterliegen. Die Konzentrationen von Fluor unterscheiden sich bei den Vergiftungsfällen nicht wesentlich von den Normalfällen. (Tab. 40)

Auffällig ist die hohe Konzentration der ersten Giftwege, in der Regel Magen- u. Darmtrakt, die aber nur auf die Menge der Fluoreinnahme schließen läßt.

## Vergleich von Fluorgehalten (Mittelwerte)

im menschl. Organismus in mg/100 g

|          | normal | bei akuter Intoxi-<br>kation mit anorg.<br>Substanzen | bei chron. Verg.<br>giftung |
|----------|--------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Magen    | -      | 40,86                                                 | 1,4                         |
| Dünndarm | -      | 10,05                                                 | -                           |
| Leber    | 1,98   | 3,7                                                   | 0,38                        |
| Gehirn   | 1,39   | 1,86                                                  | -                           |
| Muskel   | 1,36   | 3,38                                                  | 0,61                        |
| Blut     | 0,8    | 0,93                                                  | -                           |
| Nieren   | 2,1    | 2,66                                                  | 2,85                        |

Der Mechanismus bei akuter anorg. Fluorvergiftung (n.Hauck).

Von Waldbott wurden 1963 3 verschiedene Mechanismen diskutiert, die zur Fluorvergiftung führen können.

1. Vorliegendes Calcium im Körper, insbesondere im Serum, soll durch Fluor gebunden werden. Eine Verarmung an Ionogen-Calcium soll eintreten, oder es wird an andere Metalle gebunden. Eine einfache Rechnung zeigt, daß bei den höchsten gefundenen Fluorgehalt von 1,6 mg % im Blut maximal 28% des Blutcalciums (Normalwert von 6mg Gesamtcalcium in 100 ml Vollblut, vorausgesetzt) gebunden werden. Bei den niedrigsten Fluorgehalt im Blut bei einer akuten tödlichen Vergiftung bei 0,46 mg% Fluor im Blut werden unter den gleichen Voraussetzungen nur 8% des Gesamtcalciums gebunden. Eine Verarmung an ionogen Calcium, das 43,9% des Gesamtcalciums im Serum ausmacht (Oreskes). In dieser Größenordnung kann zwar eventuell noch das Auftreten von tetanischen Erscheinungen verursacht werden, erscheint jedoch zur Erklärung des Todes nicht auszureichen. Die Affinität von Fluor zu Calcium ist so groß, daß kaum angenommen werden kann, daß ins Gewicht fallende Mengen anderer lebensnotwendiger Metalle bei einer Fluorvergiftung gebunden werden.

2. Das anorganische Fluor soll durch Hemmung von Enzymen toxisch wirken. In vitro werden eine ganze Reihe von Fermenten gehemmt. Von Fasske wurde bei der Besprechung tödlicher Vergiftungen die Blockierung des Glucosestoffwechsels durch Fluor diskutiert. Die Hemmkonzentrationen liegen in vitro mit wenigen Ausnahmen über  $10^{-3}$  M also bei Fluorkonzentrationen über 1,9 mg%. Von Bedeutung könnte z.B. die Hemmung der Acetylcholinhydrolase sein, die in vitro bereits durch 5 mal  $10^{-5}$  M Fluorkonzentrationen zu 61% gehemmt ist. Trotzdem ist eine für den Eintritt des Todes relevante Hemmung von Enzymen in vitro sehr wenig wahrscheinlich. Abgesehen von den geringen Unterschieden der Fluorkonzentrationen in den Organen der an akuter Vergiftung Verstorbenen und der Vergleichsfälle sollte auch wegen der hohen Affinität des Fluors zum Calcium im Organismus kaum eine Erhöhung an Fluorionen auftreten. Nach den Untersuchungsergebnis von Hauck ist somit eine Blockierung irgendwelcher Enzyme in vivo in Übereinstimmung mit Wallenfels nicht anzunehmen.

3. Die bei der oralen Aufnahme von Fluoriden und Silicofluoriden häufig beobachtete Verätzung der Schleimhäute, des Mundes, des Rachens, der Speiseröhre und vor allem des Magens soll eventuell

über einen Schock zum Tode führen. Diese Verätzungen, die manchmal auch fehlen, sind nicht so stark, daß sie unmittelbar den Eintritt des Todes in kurzer Zeit erklären könnten.

#### Mechanismus bei der Vergiftung mit Fluorzitronensäure.

Wie in den vorangegangenen Kapiteln über die Biochemie der Fluoressigsäure hervorgeht, stellt sich die Vergiftung mit organischen Fluorsubstanzen, die hier in Frage kommen, kurz zusammengefaßt, folgendermaßen dar: Fluorfettsäuren, insbesondere Fluoressigsäure, sind hochtoxische Verbindungen. Sie wirken über eine Blockierung der Acetylcholinhydrolase und durch den Eingriff in den Glucosestoffwechsel durch Blockierung des Zitronensäurecyclus, bei der eine letale Synthese von Fluorocitrat aus Fluoroacetyl CoA und Oxalacetat stattfindet.

Bemerkenswert ist bei der akuten anorganischen und akut organischen Fluorvergiftung die Tatsache, daß in den untersuchten Organen keine besonders hohen Fluorgehalte gefunden wurden.

Der Mechanismus bei der chron. anorg. Fluorvergiftung:

Die Affinität von Fluor zu Kalzium ist sehr groß; Kalziumfluorid  $\text{CaF}_2$ , das hier hauptsächlich in Frage kommt ist im Gegensatz zu anderen Fluorverbindungen sehr wenig dissoziiert, die Löslichkeit beträgt  $1,5 \times 10^3$  bei  $18^\circ$  Celsius. Bei konstanter Kalziumfluoridzufuhr kommt es zu einer Verarmung an ionogenem Kalzium, die durch Zufuhr von ionogenem Kalzium ins Blut, bzw. Serum aus den Knochen ausgeglichen wird. Durch diese Vorgänge, die langsam ablaufen, kommt es bei der chronisch anorganischen Vergiftung langsam zur Entkalkung des Knochens mit den ganzen, bei der chronischen Fluorvergiftung auftretenden Erscheinungen.

Diese Störungen bei der chronischen Fluorvergiftung liegen also im Mineralstoffwechsel begründet, ganz im Gegensatz zur akuten Intoxikation mit anorganischen bzw. organischen Substanzen.

Aufgrund der vorangegangenen Ausführungen über die Mechanismen der Fluorvergiftung könnte man den Mechanismus der akuten anorganischen mit der akut organischen Fluorintoxikation in Beziehung setzen und folgendermaßen diskutieren:

Im Kapitel über die Biochemie ist ersichtlich, daß fluorierte Fettsäuren, wie z.B. Fluoroessigsäure, hochtoxische Verbindungen sind. Die sich ähnelnde, bzw. gleiche Symptomatik bei akut Vergifteten durch anorganische, bzw. organische Substanzen deutet auf einen anderen Vergiftungsmechanismus bei anorganischen Fluorverbindungen, als die bisher diskutierten Anschauungen, wie Verarmung an ionogenem Kalzium, Enzymhemmung und Ätzwirkung hin.

Weiterhin ist bekannt, daß Fluor an Albumin gebunden wird. So liegt der Gedanke nahe, daß bei Aufnahme von Fluoriden und Silicofluoriden fluorierte Verbindungen entstehen und zur Resorption und Abbau gelangen. Die daraus entstehende Fluoroessigsäure wirkt dann auf dem früher beschriebenen Weg durch die Blockierung des Zitronensäurezyklus.

Im Gegensatz zu diesen beiden Arten der Vergiftung steht die chronische Vergiftung mit anorganischen Fluorsubstanzen. Sowohl in der Symptomatik, wie auch in Bezug auf die organischen Veränderungen läßt sie auf einen völlig anderen Abbau und somit auf andere Störungen im Organismus schließen.

Werden entsprechend lange Zeit, d.h. über Jahre hinaus entsprechende Dosen, die unter der Toleranzgrenze liegen, verabreicht, führen diese über eine gestörte Kalciumbildung zu den beschriebenen Erscheinungen, die allein auf Veränderung im Mineralstoffwechsel beruhen.

LITERATURVERZEICHNIS

ALKE, A. and V.Grimm;

Munch.Med.Woch., 1931, 160, 283

ANNISON, E.F., K.J.Hill, D.B. Lindsay, R.A. Peters;

Fluoroacetate poisoning in sheep. J.comp. Path. 70  
145-155 (1960), in: Handbuch der experimentellen Pharmakologie Vol. XX, Kap. 8, Springer-Verlag 1970

ANON;

Food Drug Rev., 1941, January

BARTLETT, G.R. and E.S.G. Barron:

The effect of fluoroacetate on enzymes and on tissue metabolism. Its use for the study of the oxidative pathway of pyruvate metabolism. J.biol. Chem. 170, 67-82 (1947), in: Handbuch d. experiment. Pharmakologie, Vol. XX, Kap. 8, Springer-Verlag 1970

BELL, R.D.:

Brit. Med. J., 1936, 1, 886

BLACK, C.E.;

Personal Communication quoted in Ref. 3

BLACK, G.V. and F.S. McKay:

Dental Cosmos, 1916, 58, 129-56

BRADY, R.O.:

Fluoroacetyl coenzyme A. J. biol. Chem. 217, 213-224 (1955), in: Handbuch d. experiment. Pharmakologie, Vol. XX, 1, Springer-Verlag 1970

BREDEMAN, G.:

Biochemistry and Physiology of Fluorine Compounds and the Industrial Hazards, Akad. Verlag., Berlin, 1956, p. 229

BUFFA, P. and E. Carafoli e U. Muscatello:

Differenze metaboliche tre diaframma e muscolo grande dorsale del ratto rivelate dall'intossicazione da fluoroacetato. Accad. Naz. dei Lincei. XXVIII Fase 6. Serie (iii) pp. 929-936 (1960 b), in: Handb. d. exp. Pharmacol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

BUFFA, P. and R.A. Peters:

The in vivo formation of citrate induced by fluoroacetate and its significance. J. Physiol. (Lond.) 110, 488-500 (1949), in: Handb. d. exp. Pharmacol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

CAPIZZANO and others:

Rev. Med. Cienc. Afines, 1940, 2, 19-34

CARLSON, C.H., W.D. Armstrong and L. Singer:

Distribution, migration and binding of whole blood fluoride evaluated with radiofluoride. Amer. J. Physiol. 199, 187 (1960)

CHENOWETH, M.B.:

Monofluoroacetic acid and related compounds. Pharmacol. Rev. 1, 383-424 (1949)

CHENOWETH, M.B. and A. Gilman:

Studies on the pharmacology of fluoroacetate. 1. Species response to fluoroacetate. J. Pharmacol. exp. Ther. 87, 90-103 (1946), in: Handb. d. exp. Pharmacol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

CIMASONI, G.:

Fluoride and enzymes in Fluoride in Medicine, H. Huber Publishers, Bern, Stuttgart, Vienna 1970

CLARKE, D.A. and W.F. Riker:

The effect of fluoroacetate on the sartorius muscle of the frog. J. Pharmacol. exp. Ther. 22, 118-131 (1950), in: Handb. d. exp. Pharmacol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

CLEVELAND, F.P.:

Notes from a Coroner's Office, Cincinnati, USA, quoted  
in Ref. 3

DEAN, H.T.:

US Public Health Rept., 53, 1443-52

DIXON, M. and D.M. Needham:

Biochemical research on chemical warfare agents. Nature  
(Lond.) 158, 432-438 (1946), in: Handb. d. exp. Pharmakol.  
Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

DIEFFENBACHER, P.F. and J.H. Thompson:

J. Occup. Med., 1962, 4 (6), 325-6

DUNJAHN, G. and R. Engst.:

München Woch., 1961, 103, 1539-41

EAGERS, R.Y., M.Sc.:

Toxic Properties of Inorganic Fluorine Compounds; Elsevier  
Publishing Company LTD, Amsterdam-London-New York, 1969

ENGEL, F.L., K. Hewson, F.T. Cole:

Carbohydrate and ketone metabolism in the sodium  
fluoroacetate-poisoned rat. S.F.A. Diabetes. Amer. J.  
Physiol. 179, 325-332 (1954), in: Handb. d. exp. Pharmakol.  
Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

EVANG, K. :

Nord. Hyg. Tidskr. 1938, 19, 117-48

FARAH, A., T.C. West, R. Angel:

The action of sodium fluoroacetate on intestinal smooth  
muscle. J. Pharmacol. exp. Ther. 98, 234-244 (1950), in:  
Handb. d. exp. Pharmakol., Bd. X<sup>A</sup>/1, Springer-Verlag 1970

FASSKE, E.:

Arch. für Toxikologie, 1959, 17, 306-13

FAWAZ, G.:

Die Wirkung von Fluoroessigsäure auf Leistung und Stoffwechsel des Herzlungenpräparates des Hundes. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak. 228, 377-386 (1956), in: Handb. d. exp. Pharmakol., Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

FISHER, H. :

Deut. Zeitschr. Gericht. Med., 1922, 1, 401

FURCHGOTT, R.F. and E. Schorr:

Sources of energy for intestinal and smooth muscle contractions. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 61, 280-286 (1946), in: Handb. d. exp. Pharmakol., Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

GALAGAN, D.J. and G.G. Lamson:

US Public Health Rept., 68, 497-508

GEIGER, J.C.:

Calif. Western Med., 1936, 44, 81-3

GORALEWSKI, G.:

Arch. Gewerb. Gewerb., 1941, 11, 185

GREENDYKE, R.M. and H.C. Hodge:

J. Forensic Sci., 1964, 9 (3), 383-90

GRIEBAL, C. and others:

Z. Untersuch. Lebensm., 1938, 75, 308

GUDJONSSON, S.V.:

Acta Radiol., 1932, 13, 269-94

GUTZIT, R.:

Deut. Med. Woch., 1952, 2, 305

HALL, G.I.:

Ann. Rept. 1940, Bur. San. Eng. Maryland State Dept. Health, p. 27

HASTINGS, A.B.:

The effect of subarachnoid injection of fluorocitrate into cerebrospinal fluid of rabbits. Quart. J. exp. Physiol. 40, 258-268 (1955), in: Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

HAUCK, G.:

aus: Beiträge zur gerichtlichen Medizin, Bd. XXVIII, Verlag Franz Deuticke, Wien, 1971

HAUCK, G. und H. Terai:

Fluorbestimmung in biologischem Material mit dem Ringofen. Mikrochim. Acta (Wien) 5, 979 (1968)

HEYDRICH, B.:

Z. Klin. Med., 1938, 135, 268-82

IMBERECHTS, A.J.:

Acta Stomat. Belg., 1960, 57, 711

INGRAHAM, H.S. and A.J. Flood:

N.Y. State J. Med., 1943, 49, 41

KLEIN, H. and C.E. Palmer, US Public Health Bull., 239, 1-54

KOCIJANCIO, M.:

Arh. Hig. Rada, 1965, 16, 15-26

KNIITEL, R.:

Akute tödliche Vergiftung mit Flußsäure. Inaugural-Dissertation, Erlangen 1970

KORNBERG, H.L. and S.R. Elsdon:

The metabolism of 2-carbon compounds by microorganisms. Advanc. Enzymol. 23, 401-470 (1961), in: Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

LARGENT, E.J. :

Fluorosis, Ohio State Univ. Press, 1961

LEONE, N.C. and others:

J. Amer. Dental Assoc., 1955, 50, 277-81

LIDBECK, W.L. and others:

J. Amer. Med. Assoc. 1943, 121, 826-7

LIEBÉCQ, C. and R.A. Peters:

The toxicity of fluoroacetate and the tricarboxylic acid cycle. Biochim. biophys. Acta (Amst.) 3, 215-230 (1949), in: Handb. d. exp. Pharmacol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

LINDENBAUM, W., M.R. White and J. Schubert:

Citrate formation in vivo induced by non-lethal doses of fluoroacetate. J. biol. Chem. 190, 585-593 (1951), in: Handb. d. exp. Pharmacol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

LOTSPEICH, W.D., R.A. Peters and T.H. Wilson:

The inhibition of aconitase by "inhibitor fractions" isolated from tissues poisoned with fluoroacetate, Biochem. J. 51, 20-25 (1952), in: Handb. d. exp. Pharmacol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

LOWENSTEIN, J.M.: See Kornacker, M. and J.M. Lowenstein:

The relation between the rates of citrate cleavage and fatty acid synthesis in rat liver preparations. Biochem. J. 89, 27 P (1963), in: Handb. d. exp. Pharmacol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

MCCAULEY, H.B. and F.J. McClure:

US Public Health Rept., 1954, 69, 671-83

MALETZ, L.:

New. England J. Med. 1935, 213, 370-2

MARAIS, J.S.C.:

Monofluoroacetic acid, the toxic principle of "Gifblaar", Dichapetalum cymosum (Hook) Engl. Onderstepoort J. Vet. Sci. Animal Ind. 20, 67-73 (1944), in: Handb. d. exp. Pharmacol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

MARCUS, A. and W.B. Elliott:

Enzymatic reactions of fluoroacetate and fluoroacetyl coenzyme A.J. biol. Chem. 218, 823-830 (1956), in: Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

MARTIUS, C.:

Über den Abbau der Citronensäure. Z. physiol. Chem. 247, 104-110 (1937)

- Der intermediäre Stoffwechsel der Citronensäure.

Z. physiol. Chem. 257, 29-42 (1938)

- Über die Unterbrechung des Citronensäure-Cyklus

durch Fluoressigsäure. Ann. 561, 227-232 (1949),

in: Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

MAYER, L. and J. Gruelich:

Arch. Environ. Health, Chicago, 1963, 7 (4), 445-7

MOLLER, P.F. and S.V. Gudjonsson:

Acta Radiol., 1932, 13, 269-94

MORRISON, J.F.:

The purification of aconitase. Biochem. J. 56, 99-105 (1954)

MORRISON, J.F. and R.A. Peters:

Biochemistry of fluoroacetate poisoning: the effect

of fluorocitrate on purified aconitase. Biochem. J. 58,

473-479 (1954), in: Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. XX/1,

Springer- Verlag 1970

PATTISON, F.I.M.:

Toxic Aliphatic Fluorine Compounds. Amsterdam: Elsevier 1959,

in: Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

PETERS, R.A.:

Lethal synthesis. (Croonian lecture) Proc.roy.Soc.<sup>U</sup>, 139,

143-170 (1952)

- Further experiments on the inhibition of aconitase by

enzymically prepared fluorocitric acid. Biochem. J. 79,

261-268 (1961),

in: Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

PETERS, J.H.:

J. Med. Sci. 1948, 216, 278

PRIBILLA, O.:

Acute silicofluoride intoxication, four cases. Fluoride, Quarterly Reports Int. Soc. Fluoride Rs. 1, 103 (1968)

RIVETT, D.E.A.:

The synthesis of monofluorocitric acid. J. chem. Soc. 1953, 3710-3711, in: Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

ROHLM, K.:

J. Ind. Hyg. Toxicol., 1937, 19, 126-37

- Fluorschädigungen, Leipzig 1937

SALLE, J.:

Sur les propriétés du bromure de fluoroacétylcholine (F.ACH). Arch. int. Pharmacodyn. 91, 339-349 (1952), in: Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. X<sup>A</sup>/1, Springer-Verlag 1970

SCHWARZ, F.:

Protar, 1938, 4, 53-5

SHORTT, H.E. and others:

Indian Med. Gaz., 1937, 72, 396

SIMON, J.H.:

Fluorine Chemistry, Vol. IV, Academic Press, N.Y. 1965

SINGH, A. and others:

Med (Balt.), 1963, 42, 229-46

SOBESKY, G.:

La Presse Med., 1965, 73, 1227-9

SWARTS, F.:

Sur l'acide fluoroacétique. Bull. Acad. roy. Belg. (3) 21, 675-688 (1896), in: Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

VISCHER, T.L.:

Fluoride in medicine, Bern, Stuttgart 1970

WALDBOTT, G.L.:

J. Amer. Waterworks Assoc., 1957, 49, 1252

- Fluoride in Clinical Medicine, S.Karger, Basel, New York 1962
- Urticaria due to fluoride. Acta allerg. 13:456-468 (1959)
- Tetaniform convulsions precipitated by fluoridated drinking water. Confin. neurol. 17: 339-347 (1957)
- The physiology and hygienic aspects of the absorption of inorganic fluorides (comments on the symposium). Arch.Env.Hlth, 2: 155-167 (1961)

WEEKS, J.R. and M.B. Chenoweth:

Separation by fluorocetate of energy sources for smooth muscle contraction. Fed.Proc. 8, 345 (1949), in:  
Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. XX/1, Springer-Verlag 1970

Mein besonders herzlicher Dank gilt  
Herrn Prof. Dr. G. Hauck für die  
Überlassung des Themas, die große  
Hilfsbereitschaft in allen Fragen  
und den zu jeder Zeit so freundlich  
erteilten Rat.

### Lebenslauf

Am 29. Juli 1943 wurde ich, Guido Riedmann, als Sohn des Zahnarztes Franz Riedmann und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Körner, in Olsberg geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Freilassing trat ich in das Gymnasium in Traunstein ein. Mein Abitur bestand ich 1964 am Karlsgymnasium in Bad Reichenhall. Im selben Jahr immatrikulierte ich mich an der Ludwig Maximilian-Universität in München. Nach der zahnärztlichen Vorprüfung 1968 bestand ich die zahnärztliche Prüfung im Jahre 1971. Die Bestallung als Zahnarzt erhielt ich am 10.1.1972. Danach leistete ich meinen Grundwehrdienst als Stabsarzt bei der Bundeswehr ab. Zur Zeit bin ich als Assistent in einer zahnärztlichen Praxis tätig.





